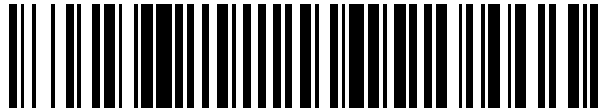


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 550**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2009** **E 09713744 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012** **EP 2254889**

54 Título: **Inhibidores de proteína cinasa y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**28.02.2008 US 67492 P**

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

**22.04.2013**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HUCK, BAYARD R.;  
CHEN, XIAOLING;  
DE SELM, LIZBETH CELESTE;  
JONES, CHRISTOPHER CHARLES VICTOR;  
KARRA, SRINIVASA R.;  
XIAO, YUFANG;  
GOUTOPOULOS, ANDREAS y  
SUTTON, AMANDA E.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 401 550 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de proteína cinasa y uso de los mismos

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a inhibidores de proteína cinasa, a composiciones que comprenden estos inhibidores y a métodos de uso de los mismos. Más particularmente, la invención se refiere a inhibidores de proteína cinasa Aurora. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas, así como a métodos para tratar enfermedades asociadas con proteína cinasas, especialmente enfermedades asociadas con Aurora A y Aurora B, tales como cáncer y enfermedades proliferativas adicionales.
- 10 Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas, las cuales juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo de esta manera control sobre la función celular. Una lista parcial de estas cinasas incluye Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, flt-3, vegfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr2, MEK1, MET, P70s6K, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt3, Flt1, PDK1 y Erk. La inhibición de estas cinasas se ha vuelto un importante objetivo terapéutico.
- 15 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por proteína cinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con hormonas. En consecuencia, ha habido un esfuerzo sustancial en la química medicinal por encontrar inhibidores de proteína cinasa que sean efectivos como
- 20 agentes terapéuticos.
- 25 Los compuestos de la invención son nuevos, selectivos y altamente potentes inhibidores competitivos de trifosfato de adenosina (ATP) de cinasas Aurora (A, B y C). La familia Aurora de serina/treonina cinasas conservadas llevan a cabo funciones esenciales durante la división celular. Los tres parálogos humanos son muy similares en secuencia, pero difieren significativamente en su ubicación, función, substratos y socios reguladores. Aurora A está asociada principalmente con los polos en forma de husillo durante la mitosis, en donde se requiere para la separación y maduración de centrosomas (Sausville EA. Aurora kinases dawn as cancer drug targets, *Nat. Med.*, (2004)10: 234-235 (2004). El ensamble de los husillos requiere que la proteína de dirección para XKLP 2 (TPX2) dirija Aurora A a microtúbulos de polos en forma de husillo a través de un mecanismo que requiere Ran-GTP (Marumoto T, Zhang D, Saya H. Aurora A - A guardian of poles, *Nature*, (2005) 5 42-50 (2005). Aurora A funciona también en la meiosis promoviendo la maduración de oocitos, extrusión de cuerpos polares, posicionamiento y salida de los husillos de la metafase I. La regulación de Aurora A ocurre a través de la fosforilación/desfosforilación y degradación. La proteína fosfatasa 1 regula negativamente Aurora y esta interacción es modulada por TPX2. Aurora B es una proteína pasajera cromosómica con múltiples funciones en mitosis. La proteína centrómera interior (INCENP) y survivina, otros dos componentes del complejo pasajero, funcionan como factores de dirección y reguladores para la cinasa
- 30 (Bishop JD y Shumacher JM. Phosphorylation of the Carboxyl Terminus of Inner Centromere Protein (INCENP) by the aurora B Kinase Stimulates aurora B Kinase Activity, *J. Biol. Chem.* (2002) 277:27577-27580. Aurora B se requiere para la fosforilación de histona H3, dirección de condensina y compactación de cromosomas normales. También ha mostrado recientemente ser esencial para la biorientación de cromosomas, interacciones cinetocoro-microtúbulos y el control del ensamble de husillos. Aurora B es esencial para la conclusión de citocinesis. La cadena reguladora de miosina II, vimentina, desmina y proteína ácida fibrilar glial están entre sus substratos de surco de corte. Aurora B fosforila MgcRacGAP, transformándolo en un activador de RhoA en el anillo contráctil (Minoshima Y, Kawashima T, Hirose K, Tonzuka Y, Kawajiri A, Bao Y, Deng X, Tatsuka M, Narumiya S, May W Phosphorylation by aurora B converts MgcRacGAP to a RhoGAP during cytokinesis. *Dev. Cell*, (2003) 4:549-560. Mucho menos se conoce acerca de la cinasa Aurora C, a no ser que parece ser expresada preferencialmente en
- 35 células meióticas. Durante el ciclo celular, las cinasas Aurora viajan a sus objetivos subcelulares auxiliadas por sus substratos de socios de unión, INCENP, survivina y TPX2. Esto proporciona un nivel adicional de regulación que podría ser esencial para la coreografía de eventos mitóticos.
- 40 Las cinasas Aurora A y B se elevan frecuentemente en cánceres humanos haciéndolas objetivos atractivos para intervención terapéutica. Se han reportado recientemente inhibidores de molécula pequeña de las cinasas Aurora, pero su efecto en la citocinesis aún tiene que ser investigado en detalle. Por ejemplo, un inhibidor de molécula pequeña altamente selectivo y potente de las cinasas Aurora, VX-680, bloquea la progresión del ciclo celular e induce apoptosis en una diversa gama de tipos de tumores humanos. Este compuesto causa una profunda inhibición de crecimiento tumoral en una variedad de modelos de xenoinjerto *in vivo*, llevando a la regresión de leucemia, tumores de colon y pancreáticos a dosis bien toleradas (Harrington EA, Bebbington D, Moore J, Rasmussen RK, Ajose-Adeogun AO, Nakayama T, Graham JA, Demur C, Hercend T, Diu-Hercend A, Su M, Golec JM, Miller KM VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the aurora kinases, suppresses tumor growth *in vivo*, *Nat. Med.*, (2004) 10: 262-267. Otro inhibidor del ciclo celular novedoso, JNJ-7706621, mostró una
- 45 50 55

5 potente inhibición de varias cinasas dependientes de ciclina (CDK) y cinasas Aurora, y bloqueó selectivamente la proliferación de células tumorales de varios orígenes, pero fue aproximadamente 10 veces menos efectivo para inhibir el crecimiento de células humanas normales *in vitro*. En células cancerígenas humanas, el tratamiento con JNJ-7706621 inhibió el crecimiento celular independiente del estado de p53, retinoblastoma, o P-glicoproteínas; activó apoptosis y redujo formación de colonias. A bajas concentraciones, JNJ-7706621 hizo más lento el crecimiento de células y a concentraciones más altas indujo citotoxicidad. La inhibición de la actividad de la cinasa CDK1, estado de fosforilación de CDK1 alterado e interferencia con sustratos más inferiores tales como retinoblastoma también fueron mostrados en células tumorales humanas después de tratamiento con fármacos. JNJ-7706621 retrasó la progresión a través de G1 y detuvo el ciclo celular en la fase G2-M (Emanuel S, Rugg CA, Gruninger RH, Lin R, Fuentes-Pesquera A, Connolly PJ, Wetter SK, Hollister B, Kruger WW, Napier C, Jolliffe L, Middleton SA, The *in vitro* and *in vivo* effects of JNJ-7706621: A dual inhibitor of cyclin-dependent kinases and aurora kinases, *Cancer Res.*, (2005) 65:9038-9046). Efectos celulares adicionales debidos a la inhibición de cinasas Aurora incluyeron la endorreduplicación e inhibición de la fosforilación de histona H3. En un modelo de xenoinjerto tumoral humano, se identificaron varios regimenes de dosificación intermitentes que produjeron actividad antitumoral significativa.

20 Como se indicó anteriormente, las cinasas Aurora son sobreexpresadas en ciertos tipos de cánceres, incluyendo cánceres de colon, mama y otros tumores sólidos. Los genes que codifican para las cinasas Aurora B y A tienden a ser amplificados en ciertos tipos de cánceres, mientras que el gen que codifica para la cinasa Aurora C reside en una región del cromosoma que es sujeta a redistribución y supresión. Aurora A ha estado asociada con una variedad de malignidades, incluyendo cáncer de colon primario, colorrectal, de mama, de estómago, ovárico, de próstata y cervical, neuroblastoma y otros cánceres de tumores sólidos (Warner et al. (2003) *Molecular Cancer Therapeutics* 2:589-95).

25 Hauf et al. (J. Cell. Biol. (2003) 161:281-294) identificaron la indolinona (Hesperadin) como un inhibidor de Aurora B, que causa que las células entren en anafase con cromosomas monoorientados, que tienen ambos cinetócoros hermanos unidos a un solo polo de husillo (una condición conocida como fijación sintética).

Ditchfield et al. (J. Cell. Biol. (2003) 161:267-280) describieron ZM447439 ((4-(4-(N-benzoilamino)anilino)-6-metoxi-7-(3-(1-morfolino)propoxi)quinazolina), un inhibidor de cinasa Aurora que interfiere con la alineación, segregación y citocinesis de cromosomas.

30 Tetahedron, vol.63 (29), 2007, PP 6774-6783, que no trata las inhibiciones de la cinasa aurora sino la inhibición de PARP1, revela compuestos que han sido excluidos de la reivindicación 1.

35 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por cinasa Aurora, a composiciones que comprenden estos compuestos y a procesos para el uso de los mismos en el tratamiento de enfermedades y malestares inducidos por cinasa Aurora, tales como angiogénesis, cáncer, formación, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades oculares, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, sanación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades metabólicas y enfermedades del sistema inmunitario, también enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos, también inestabilidad y permeabilidad y similares en mamíferos.

40 Los tumores sólidos, en particular los tumores de rápido crecimiento, pueden ser tratados con inhibidores de cinasa Aurora. Estos tumores sólidos incluyen leucemia monocítica, carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, estómago, laríngeo y pulmonar, incluyendo adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar microcítico.

45 La presente invención está dirigida a procesos para la regulación, modulación o inhibición de cinasa Aurora para la prevención y/o tratamiento de enfermedades en relación con actividad de cinasa Aurora no regulada o alterada. En particular, los compuestos de la fórmula I también pueden ser empleados en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Los compuestos de la fórmula I pueden usarse además para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias de cáncer existentes, y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias para cáncer existentes.

50 Los compuestos de la fórmula I pueden usarse además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de cinasa Aurora. Además, son particularmente adecuados para usarse en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con actividad de cinasa Aurora no regulada o alterada.

55 Se puede mostrar que los compuestos de la invención tienen una acción antiproliferativa *in vivo* en un modelo de tumor por xenotransplante. Los compuestos de acuerdo con la invención se administran a un paciente que tenga una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento de tumores, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de trasplantes o daño neurológico debido a

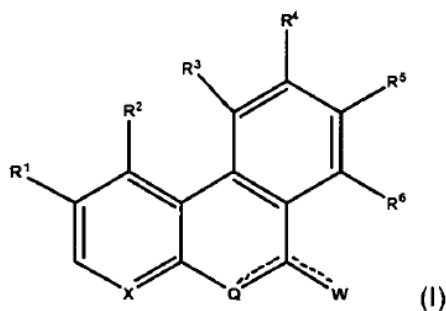
- reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son adecuados para propósitos profilácticos o terapéuticos. Según se usa en la presente, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de condiciones preexistentes. La prevención de proliferación se logra mediante la administración de los compuestos de acuerdo con la invención antes del desarrollo de una enfermedad declarada, por ejemplo para prevenir el crecimiento de tumores, prevenir el crecimiento metastático, reducir restenosis asociada con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, los compuestos se usan para el tratamiento de enfermedades en curso al estabilizar o mejorar los síntomas clínicos del paciente.
- El hospedero o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.
- La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede ser determinada mediante pruebas *in vitro*. Típicamente, un cultivo de la célula es combinado con un compuesto de acuerdo con la invención a varias concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente como para permitir que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban migración, usualmente entre alrededor de una hora y una semana. Se pueden llevar a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas de una muestra de biopsia. Las células viables que permanecen después del tratamiento son después contadas.
- La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente considerablemente para reducir la población de células indeseables en el tejido objetivo mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que haya ocurrido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente 50% en la carga celular, y puede ser continuada hasta que esencialmente no más células no deseadas se detecten en el cuerpo.
- Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre varias vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas modelo adecuados, por ejemplo, modelos de cultivo de células (por ejemplo Khwaja et al., *EMBO*, (1997), 16: 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White et al., *Oncogene*, (2001), 20: 7064-7072). Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señales, pueden utilizarse compuestos interactivos para de esta forma modular la señal (por ejemplo Stephens et al., *Biochemical J.*, (2000), 351:95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también como reactivos para probar vías de transducción de señales dependientes de cinasas en animales y/o modelos de cultivo de células o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.
- La medición de la actividad cinasa es una técnica que se conoce bien por la persona capacitada en la técnica. Los sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa usando sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi et al., *FEBS Lett.* (1996), 399(3): 333-338) o la proteína de mielina básica, se describen en la literatura (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., *J.R., J. Biol. Chem.* (1992), 267:14535).
- Para la identificación de inhibidores de cinasa, están disponibles varios sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad por centelleo (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, (2002), 7:11-19) y ensayo de placa de destello, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En presencia de un compuesto inhibitorio, es detectable una señal radioactiva reducida, o ninguna en absoluto. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y polarización por fluorescencia (FP) son adecuadas como métodos de ensayo (Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, (2002) 191-214). Otra posibilidad es el uso de la prueba de calibre como la ejemplificada en el ejemplo 151.
- Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-ABs). El fosfo-AB se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede ser detectada por quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-borrego conjugado a peroxidasa (Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).
- Existen muchas enfermedades asociadas con desregulación de proliferación celular y muerte celular (apoptosis). Las condiciones de interés incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes. Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de varias condiciones en las que existe proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, dando como resultado flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neoíntimas. Las enfermedades vasculares de injerto oclusivo de interés incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de injertos, estenosis de injerto venoso, restenosis prostética peri-anastomática, restenosis después de angioplastia o colocación de stent, y similares.

En consecuencia, los inhibidores de cinasa, particularmente inhibidores de cinasas Aurora, son de interés particular en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo cáncer y otras enfermedades proliferativas. Compuestos que exhiban esta inhibición son de valor particular.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona compuestos o derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, composiciones que comprenden los compuestos de la invención, y métodos para tratar enfermedades mediadas por cinasas. Estas enfermedades incluyen cánceres primario, secundario y metastático, tal como melanoma, linfoma, leucemia, colón, colorrectal, mama, pulmones, riñón, pancreático, renal, SNC, estómago, ovarios, próstata, cervical y neuroblastoma  
 10 y enfermedades proliferativas adicionales.

En un aspecto la invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I



en donde

**W** se selecciona de Hal, Ar-alq, Het-alq, O, OH, SH, S(O)<sub>m</sub>Z, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het, Z, OZ, OAr, OHet, OAlq o NRR';

15 **Q** es N o NH dependiendo de los requerimientos de valencia

**X** se selecciona de N o [N<sup>+</sup>-O];

----- indica la presencia de un enlace sencillo o doble;

20 **R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>** se seleccionan independientemente de hidrógeno, Hal, Z, OZ, OAr, OHet, OH, NRR', Ar, Ar-alq, Het, Het-alq, S(O)<sub>m</sub>Z, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het, C(O)<sub>m</sub>OR, NRC(O)<sub>m</sub>R', NRSO<sub>2</sub>R', NRC(O)<sub>m</sub>NR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OZ o C(O)NRR';

**R y R'** se seleccionan independientemente de hidrógeno, Z, Ar, Ar-alq, Het, Het-alq, OZ, OAr, S(O)<sub>m</sub>Z, S(O)<sub>m</sub>Ar o S(O)<sub>m</sub>Het;

25 **Z** indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en la cual 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F, Cl y/o Br, y/o en la cual uno o dos grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes se pueden reemplazar por grupos O, N, NH, S, SO, SO<sub>2</sub>, y/o CH=CH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C;

**Ar** indica fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, Z, OR, N(R)<sub>2</sub>, SR, NO<sub>2</sub>, CN, COOR, CON(R)<sub>2</sub>, NRCOZ, NRSO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>Z, CO-Het, Het, O[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R), O[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NHCOOZ, NHCON(R)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het, NHCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het, OCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, OCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, CHO y/o COZ;

30 **Hal** indica halógeno, de preferencia Cl, Br, I, o F

35 **Het** indica independientemente un heterociclo mono-, bi- o tricíclico saturado, no saturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, Z, OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R)<sub>2</sub>, SR, NO<sub>2</sub>, CN, COOR, CON(R)<sub>2</sub>, O[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R), O[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NHCOOZ, NHCON(R)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NHCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, OCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, OCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NRCOZ, NRSO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>Z, CO-Het, CHO, COZ, =S, =NH, =NZ, oxi (-O-) y/o =O (oxígeno de carbonilo);

**alq** indica alquileo ramificado o no ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el cual 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F, Cl y/o Br, y/o en el cual uno o dos grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes se pueden reemplazar por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NZ, CH=CH y/o C≡C, y que se pueden sustituir por Hal, OR, SR, Ar y/o =O;

**m** es 0, 1 ó 2;

5 **n** es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

**p** es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

con la condición de que dicho compuesto no sea

2,8-dicloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona,

2-cloro-8-metil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona, o

10 2-cloro-8-metoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona,

y

un solvato, una sal, un tautómero y estereoisómero farmacéuticamente aceptable

del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus proporciones.

15 También se incluyen dentro del alcance de la invención los compuestos 1-506, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se abarcan por la presente invención métodos de tratamiento de un sujeto en necesidad de inhibición de una proteína cinasa que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de la misma, una cantidad efectiva de un inhibidor de cinasa de acuerdo con la fórmula I.

20 Especialmente, la presente invención proporciona métodos para reducir metástasis de cáncer en un sujeto con cáncer que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de la misma, una cantidad efectiva de un inhibidor de cinasa de acuerdo con la fórmula I.

Más aún, la presente invención proporciona métodos para curar enfermedades proliferativas que comprenden administrar al sujeto en necesidad de la misma, una cantidad efectiva de un inhibidor de cinasa de acuerdo con la fórmula I.

25 Modalidades adicionales de la presente invención incluyen: un compuesto de acuerdo con la fórmula I para uso como un medicamento; uso del compuesto de acuerdo con la fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto en necesidad de inhibición de una proteína cinasa; y uso del compuesto de acuerdo con la fórmula I en la preparación de un medicamento para la supresión (reducción) de metástasis de cáncer.

30 La presente invención también abarca un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para uso en terapia, tal como para tratar a un sujeto en necesidad de inhibición de una proteína cinasa, en donde el sujeto tiene una enfermedad proliferativa o una enfermedad inflamatoria.

Además, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 También se abarca un método para sintetizar los compuestos de la presente invención.

Más aún, la presente invención se refiere a un kit que comprende un compuesto de la fórmula I y un ingrediente activo de medicamento adicional.

40 La presente invención también se refiere al uso combinado de un compuesto de la fórmula (I) junto con un ingrediente activo de medicamento adicional para el tratamiento de un sujeto en necesidad de este tratamiento, especialmente para las enfermedades y trastornos antes y a continuación mencionados relacionados con la inhibición de proteínas cinasa.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos de acuerdo con la fórmula I que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y enfermedades inflamatorias.

- 5 A continuación la descripción de los compuestos de la invención en cada caso incluye profármacos, derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- Por motivos de claridad se añade en la presente que si W es O y Q es NH en cada caso están comprendidos los tautómeros NH / O y N / OH. En las posiciones W y Q para el propósito de la presente invención el término N comprende NH y O comprende OH y viceversa.
- 10 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un sujeto en necesidad de inhibición de una proteína cinasa. Específicamente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína cinasa. Como resultado, la invención proporciona en un primer aspecto compuestos nuevos de acuerdo con la fórmula I. Los valores y valores particulares para las variables en la fórmula I se proporcionan en los siguientes párrafos.
- 15 **Z** indica alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. **Z** de preferencia indica metilo, más aún etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetil-propilo, 1-etil-propilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metil-propilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más aún de preferencia, por ejemplo trifluorometilo.
- 20 **Z** muy particularmente de preferencia indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, de preferencia metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoro-etilo.
- Z** también abarca alquilo cíclico (cicloalquilo), por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- 25 Uno a siete átomos de H en Z como se definió arriba se pueden reemplazar por F, Cl y/o Br, y/o uno o dos grupos CH<sub>2</sub> se pueden reemplazar por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub> y/o CH=CH.
- alq** indica alquileno, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. **alq** de preferencia indica metileno, más aún etileno, propileno, iso-propileno, butileno, isobutileno, sec-butileno o ter-butileno, también además pentileno, 1-, 2- o 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetil-propileno, 1-etil-propileno, hexileno, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1- o 2-etilbutileno, 1-etil-1-metil-propileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-tri-metilpropileno, más preferiblemente, por ejemplo difluorometileno.
- 30 **alq** muy particularmente indica de preferencia alquileno que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, de preferencia metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, ter-butileno, pentileno, hexileno, difluorometileno, tetrafluoroetileno o 1,1-difluoroetileno.
- 35 Alquileno cíclico (cicloalquileno) de preferencia indica ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno o cicloheptileno.
- En una modalidad adicional, **Ar** de preferencia indica fenilo que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, **alq**, OR, CF<sub>3</sub>, CN o CONH<sub>2</sub>.
- 40 **Ar** indica, por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfaniilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(3-oxomorfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)ureido]fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxicarbonilamino)fenilo, más aún de preferencia 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-

5 dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

10 Muy preferiblemente, **Ar** indica 4-, 3-, o 2-metoxi fenilo, 4-, 3-, o 2-fluoro fenilo, 4-, 3-, o 2-metil fenilo, 4-, 3-, o 2-trifluorometil fenilo, 4-, 3-, o 2-ciano fenilo, 4-, 3-, o 2-bromo fenilo, 4-, 3-, o 2-cloro fenilo, 4-, 3-, o 2-amino fenilo, 4-isopropil fenilo, 4-etil fenilo, 4-n-propil fenilo, 2-etoxi fenilo, 4-ter-butil fenilo, 3-nitro fenilo, 3-alquil fenilo, 4-, 3-, o 2-carboxamida fenilo, éster 4-, 3-, o 2-metil fenílico, 4-N,N-di-metilamino fenilo, 4-trifluorometoxi fenilo, 4-, 3-, o 2-acetamida fenilo, 4-N,N-dimetilsulfonamida fenilo, 4-sulfonamida fenilo, 4-N-metilsulfonamida fenilo, 4-metansulfonil morfolina, 3,4-di-fluoro fenilo, 2,4-di-fluoro fenilo, 3,5-di-fluoro fenilo, 2,6-di-fluoro fenilo, 2,3-di-fluoro fenilo, 2,3-di-cloro fenilo, 2,5-di-cloro fenilo, 2,4-di-cloro fenilo, 3,5-di-cloro fenilo, 2,6-di-cloro fenilo, 3,4-di-clorofenilo, 2,5-di-metoxi fenilo, 3,5-di-trifluorometil fenilo, 2,4-di-trifluorometil fenilo, 2,5-di-trifluorometil fenilo, 2-fluoro-6-cloro fenilo, 2-fluoro-5-cloro fenilo, 2-fluoro-4-cloro fenilo, 4-fluoro-3-cloro fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil fenilo, 2-fluoro-6-trifluorometil fenilo, 2-fluoro-6-metoxi fenilo, 3-fluoro-4-metil fenilo, 2-metil-3-trifluorometil fenilo, 4-metil-3-trifluorometil fenilo, 2-cloro-5-metoxi fenilo, 2-metil-5-cloro fenilo, 2-ciano-3-metoxi fenilo, 2-fluoro-4-amino fenilo, 3-fluoro-4-amino fenilo, 5-cloro-benzo[1,3-dioxol], 2,4-di-cloro-5-metoxi fenilo o 4-cloro,2,5-di-metoxi fenilo.

20 **Het** indica un sistema de anillo monocíclico o policíclico de 3 a 20 átomos de los cuales al menos un átomo es un heteroátomo seleccionado de O, N y S que puede ser saturado, insaturado o aromático; en donde un grupo -CH<sub>2</sub>- puede opcionalmente se reemplazado por un -C(O)-. Ejemplos de **Het** incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadi-azol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, muy preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, dibenzofuranilo, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetano, tietano, homopiperidinilo, oxepano, tiepanilo, oxazepino, diazepino, diazepino, tiazepino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, pirazolinilo, ditanilo, ditiolano, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, piperidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, azetidino-2-on-1-ilo, pirrolidino-2-on-1-ilo, piperidino-2-on-1-ilo, azepano-2-on-1-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, azabicyclo[2.2.2]hexano, 3H-indolilo o quinolinilo. Las porciones espiro también están incluidas dentro del alcance de esta definición. Otros ejemplos son piperidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, 1,3-oxazolidino-3-ilo, imidazolidino, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furano o piridilo. Todos los radicales definidos anteriormente también pueden ser mono- o disustituidos por Z.

Los radicales heterocíclicos también pueden ser parcial o completamente hidrogenados.

45 **Het** de esta manera también puede indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolano-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobencofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepino-6- o -7-ilo, muy preferiblemente 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobencoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

De preferencia **Het** es morfolinilo, imidazolilo, dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, quinolinilo, piperazinilo, benzimidolinilo, indazolilo, indolilo, oxazolilo, tiazolilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobencofuranilo o pirazolilo.



Más preferiblemente **Het** es morfolin-4-ilo, imidazol-2-ilo, dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, quinolin-7-ilo, piperazin-1-ilo, benzoilindolin-6-ilo, indazol-5-ilo, indol-5-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-4-ilo, azetidín-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-7-ilo o pirazol-1-ilo.

- 5 **W** se selecciona de Hal, Ar-alq, Het-alq, O, OH, SH, S(O)<sub>m</sub>Z, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het, Z, OZ, OAr, OHet, O-Alq, o NRR'. De preferencia, **W** es preferiblemente O, Hal o NRR'. Se prefiere cuando **W** es Cl. En una modalidad más preferida, **W** es NRR', en donde **R** es H y **R'** se selecciona del grupo que consiste en Ar o Alq.

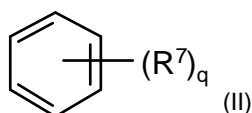
En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde **Q** es NH y **W** es O.

- 10 En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde **X** es N; **Q** es NH y **W** es O.

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I) anterior, en donde **X** es N; **Q** es N y **W** es Hal, de preferencia Cl.

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I) arriba, en donde **W** es NRR'.

- 15 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I) arriba, en donde **W** es NRR' con **R** siendo H y **R'** siendo como se muestra en la fórmula (II)



- 20 en donde **R<sup>7</sup>** indica hidrógeno, Hal, Z, OZ, OH, NRR', Ar, Het, sulfanilo, C(O)OR, NRC(O)R', NRSO<sub>2</sub>R', NRC(O)NR', o C(O)NRR' y **q** es un entero de 1 a 5.

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde **W** es O; **Q** es NH; **X** es N; y **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** y **R<sup>6</sup>** indican independientemente hidrógeno, Hal, Z, Ar, Het, NRR', C(O)mOR, o OAr, y en donde **m** es 0 ó 1. Se prefiere cuando no más de dos, y especialmente se prefiere que no más de uno de **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** o **R<sup>6</sup>** no sea hidrógeno.

- 25 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde **W** es NRR', O, o Hal; **Q** es N o NH; **X** es N; y **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** y **R<sup>6</sup>** indican independientemente hidrógeno, Hal, Z, Ar, Het, NRR', C(O)mOR, OZ, o OAr, y en donde **m** es 0 ó 1. Se prefiere cuando no más de dos, se prefiere especialmente que sólo uno de **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** o **R<sup>6</sup>** no sea hidrógeno. Si dos de **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** o **R<sup>6</sup>** son diferentes de hidrógeno, entonces estos son de preferencia seleccionados de los pares **R<sup>4</sup>** / **R<sup>5</sup>**, **R<sup>2</sup>** / **R<sup>4</sup>**, **R<sup>2</sup>** / **R<sup>5</sup>**, **R<sup>2</sup>** / **R<sup>6</sup>**, y **R<sup>1</sup>** / **R<sup>4</sup>**, respectivamente.
- 30

En una modalidad adicional muy preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I) en donde uno de **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>** o **R<sup>4</sup>** se selecciona de Hal, Z, Ar, Het, NRR', C(O)mOR, O-Z, OHet o OAr, y en donde sólo un **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** y **R<sup>6</sup>** no es hidrógeno.

- 35 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde **W** es O; **Q** es NH; **X** es N; **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>5</sup>** y **R<sup>6</sup>** indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno; y **R<sup>4</sup>** indica Hal, Het, NRR', OAr o OZ.

En una modalidad muy preferida la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde **W** es O; **Q** es NH; **X** es N; **R<sup>1</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** y **R<sup>6</sup>** indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno; **R<sup>2</sup>** indica Hal, NRR', OAr, Ar o OZ.

- 40 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde **W** es O; **Q** es NH; **X** es N; **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** y **R<sup>6</sup>** indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno; y **R<sup>1</sup>** indica Hal, Het, NRR', Ar o C(O)mOR.

- 45 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde **W** es O; **Q** es NH; **X** es N; **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, y **R<sup>6</sup>** indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno; y **R<sup>5</sup>** es independientemente Hal, Het, NRR' o Ar.

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde W es O; Q es NH; X es N;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$  indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno; y  $R^4$  y  $R^5$  indican OZ.

5 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde W es O; Q es NH; X es N;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno; y  $R^1$  y  $R^4$  indican Hal.

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde W es Hal, OAlq, o NRR'; Q es N; X es N; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  indican independientemente hidrógeno o Z, de preferencia hidrógeno, y  $R^4$  indica hidrógeno, Hal, Z, Ar, Het, NRR', o OAr; y en donde m es 0 ó 1.

10 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde W indica Hal, OAlq, o NRR';  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno, y  $R^2$  indica Hal, OAr o NRR'.

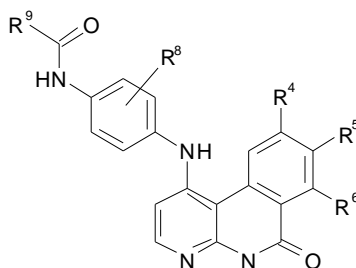
15 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde W indica Hal, OAlq, o NRR'; Q is N; X is N;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno, y  $R^1$  indica Hal o NRR'.

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde W indica Hal, OAlq, o NRR'; Q es N; X es N;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^6$  indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno, y  $R^5$  indica Hal o NRR'.

20 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (I), en donde W indica Hal, OAlq, o NRR'; Q es N; X es N;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^6$  indican independientemente hidrógeno o Z; de preferencia hidrógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  indican independientemente Hal u OZ.

En una modalidad que se prefiere todavía más, la presente invención se refiere a un compuesto de conformidad con la fórmula (V)

25



en donde

30  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definieron arriba,

$R^9$  indica Ar, Het o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos con  $R^8$  y

$R^8$  indica H, metilo, metoxi, etilo, etoxi, OH, CN, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo o Hal, de preferencia H o F.

De preferencia,  $R^8$  indica H o F.

35 Adicionalmente preferentes son los compuestos o subfórmulas A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L y M de la fórmula (V), en donde en la Subfórmula A

$R^9$  es fenilo, no sustituido, o monosustituido o independientemente disustituido, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

$R^8$  es H o F,

40 uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo

o CF<sub>3</sub>,

mientras que los dos restantes de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

en la Subfórmula B

R<sup>9</sup> es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituído, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

5 R<sup>8</sup> es H,

uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

10 mientras que los dos restantes de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

en la Subfórmula C

R<sup>9</sup> es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituído, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

R<sup>8</sup> es H,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

15 en la Subfórmula D

R<sup>9</sup> es fenilo,

R<sup>8</sup> es H,

20 uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, ácido carboxílico 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

mientras que los dos restantes de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

en la Subfórmula E

R<sup>9</sup> es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituido, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

25 R<sup>8</sup> es H,

R<sup>4</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

30 en la Subfórmula F

R<sup>9</sup> es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituido, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

R<sup>8</sup> es H,

35 R<sup>5</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> son H,

en la Subfórmula G

R<sup>9</sup> es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituido, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

R<sup>8</sup> es H,

5 R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son H,

en la Subfórmula H

R<sup>9</sup> es fenilo, sustituido por CF<sub>3</sub> y F,

10 R<sup>8</sup> es H,

uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

15 mientras que los dos restantes de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

en la Subfórmula J

R<sup>9</sup> es fenilo, sustituido por CF<sub>3</sub> y F,

R<sup>8</sup> es H,

20 R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son H,

en la Subfórmula K

R<sup>9</sup> es fenilo,

25 R<sup>8</sup> es H,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son independientemente hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

30 R<sup>4</sup> es H,

en la Subfórmula L

R<sup>9</sup> es cicloheciilo, fenilamino, (trifluorometil)piridilo,

R<sup>8</sup> es H,

35 uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

mientras que los dos restantes de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son H,

en la Subfórmula M

$R^9$  es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituido, por metoxi,  $CF_3$ , F,  $CH_3$  o Cl,

$R^8$  es H,

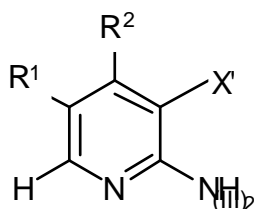
5  $R^4$ ,  $R^5$  son metoxi,

$R^6$  es H.

Especialmente, la presente invención se refiere a los compuestos 1 - 506 contenidos en la presente.

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado además porque un compuesto de la fórmula (III)

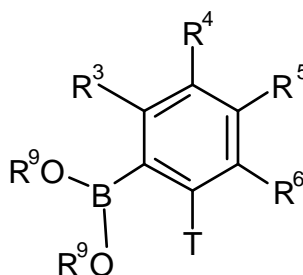
10



15

en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado como se estableció en la fórmula (I); y  $X'$  es un grupo saliente, de preferencia Br, I, Cl o trifluoroacetato se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)

20



IV,

en donde T es COOMETILO, COOETILO o nitrilo,  $R^9$  es metilo o etilo, y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado como se estableció en la fórmula (I).

25

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o un profármaco, derivado, sal, solvato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente útil del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y opcionalmente incluyendo un excipiente, diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula (I) y derivados, sales, solvatos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de transducción de señales de cinasas.

Los medicamentos son de preferencia para el tratamiento de enfermedades que son influidas por la inhibición de serina/treonina cinasas.

35

De preferencia estos medicamentos son para el tratamiento de enfermedades que son influidas por inhibición de una enzima seleccionada del grupo que consiste en cinasa Aurora A (EC 2.7.11.1), cinasa Aurora B (EC 2.7.11.1), cinasa Aurora C (EC 2.7.11.1), Src (EC 2.7.11.12), Abl (EC 2.7.11.12), Lck (EC 2.7.10.2), Lyn (EC 2.7.10.2), IKK (EC 2.7.11.10) y Fyn (EC 2.7.10.2). Un medicamento muy preferido de conformidad con la invención es para el tratamiento de enfermedades que son influidas por la inhibición de la cinasa Aurora A.

La enfermedad que puede ser tratada con el medicamento de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en cáncer, infarto al miocardio, osteoporosis, apoplejía e inflamación.

La enfermedad que será tratada de preferencia es cáncer.

Es igualmente preferido cuando la enfermedad que será tratada es inflamación.

5 Si la enfermedad que será tratada es un tumor, la enfermedad de preferencia se origina del grupo de cánceres seleccionados del grupo que consiste en melanoma, leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovarios, cáncer renal, cáncer de próstata, linfoma, neuroblastoma, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer cerebral y cáncer de pulmón.

10 En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a medicamentos que comprende al menos un compuesto de la fórmula I, y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

En una modalidad preferida más, la presente invención se refiere a un conjunto (kit) que consiste de paquetes separados de (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención, y (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

15 La expresión "cantidad efectiva" indica la cantidad de medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano, una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente quien no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

20 Tratamiento, sanación, prevención o eliminación mejorados de una enfermedad, síndrome, estado, padecimiento, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, padecimiento o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

25 Estas son mezclas particularmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

El término "derivado farmacéuticamente útil" o "derivado farmacéuticamente aceptable" se intenta que signifique, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también los denominados compuestos de profármacos.

30 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término solvatos de los compuestos se intenta que signifique aducciones de moléculas de solvente inerte en los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

35 El término derivados de profármacos se intenta que signifique compuestos de la fórmula I que han sido modificados por medio de, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente cortados en el organismo para formar los compuestos efectivos de acuerdo con la invención.

Estos también incluyen derivados de polímero biodegradable de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en *Int. J. Pharm.*, (1995),115:61-67.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

40 Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma de no sal final. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden derivarse de varios ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son en la mayor parte

preparadas mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición con base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo epóxido de potasio y propóxido de sodio; y varias bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se incluyen igualmente las sales aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, se pueden formar las sales de adición con ácidos al tratar estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, las sales de bases de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se intenta que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de metal alcalino sodio y potasio y las sales de metal alcalinotérreo calcio y magnesio. Sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas y farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas y resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se intenta que esto represente una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados usando agentes tales como haluros de alquilo de (C1-C4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter-butilo; dialquilsulfatos de (C1-C4), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo de (C10-C18), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo de (C1-C4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos solubles tanto en aceite como en agua de acuerdo con la invención pueden prepararse usando estas sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, pero no se intenta que esto represente una restricción.

Se da particular preferencia a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilito, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición con ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan al poner la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede ser regenerada al poner la forma de sal en contacto con una base y aislar la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las formas de base libre respectivas de las mismas.

Como se mencionó, las sales de adición con bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales que se prefieren son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas que se prefieren son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición con bases de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan al poner la forma

- 5 de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede ser regenerado al poner la forma de sal en contacto con un ácido y aislar el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las formas de ácido libre respectivas de las mismas.
- 10 Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que sea capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención abarca también sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se intenta que esto represente una restricción.
- 15 Con respecto a lo indicado anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente sentido intenta significar un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.
- 20 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Esta unidad puede comprender, por ejemplo, 0.5 mg a 1 g, de preferencia 1 mg a 700 mg, en forma particularmente preferible 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis que se prefieren son aquella que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de las mismas de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.
- 30
- 35 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, la combinación del ingrediente activo con los excipientes o adyuvantes.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos espumados; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- 45 Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan al pulverizar el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico pulverizado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. De igual forma puede estar presente un saborizante, conservador, dispersante y colorante.
- 50 Las cápsulas se producen al preparar una mezcla en polvo como la descrita anteriormente y rellenar con la misma cubiertas de gelatina configuradas. Deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden añadir a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. Un desintegrante o solubilizador, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, puede igualmente añadirse para de esta manera mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.
- 55 Además, si se desea o es necesario, igualmente se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes así como colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético



tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosis incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin estar restringidos a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Las tabletas se formulan mediante, por ejemplo, la preparación de una mezcla en polvo, granulación o prensa en seco de la mezcla, añadiendo un lubricante o un desintegrante y prensando la mezcla completa para dar tabletas. Una mezcla en polvo se prepara al mezclar el compuesto pulverizado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada al humedecerla con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándolos a través de un tamiz. Como una alternativa para la granulación, la mezcla en polvo puede pasarse a través de una máquina de tableteo, dando grumos de forma no uniforme, los cuales se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral para de esta manera impedir la adherencia a los moldes de colado de tabletas. La mezcla lubricada es después prensada para dar tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de libre flujo y luego prensarse directamente para dar tabletas sin llevar a cabo las etapas de granulación o de prensado en seco. Una capa protectora transparente u opaca que consista en una capa selladora de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de una cera pueden estar presentes. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para ser capaces de diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

Líquidos orales, tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis de tal manera que una cantidad dada comprenda una cantidad pre-especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse al disolver el compuesto en una solución acuosa con un saborizante adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Igualmente pueden añadirse solubilizadores y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservadores, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceites de hierbabuena o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de dosis única para administración oral pueden, si se desea, ser encapsuladas en micro-cápsulas. La formulación se puede preparar también de tal manera que la liberación se extienda o se retrase, tal como, por ejemplo, al recubrir o incrustar material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también se pueden suministrar usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplen las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como portadores de medicamento dirigidos. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituido por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que sean adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles entrelazados o anfifáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden ser administradas como emplastos independientes para contacto extendido y cercano con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo puede ser suministrado del emplasto mediante iontoforésis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, (1986) 3(6):318.

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican de preferencia como ungüento o crema tópica. En el caso de una formulación para dar un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse ya sea con una base de crema parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo puede formularse para dar una crema con una base para crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas oftálmicas, en las cuales el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan trociscos, pastillas y enjuagues bucales.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las cuales la sustancia acarreadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, el cual se administra de la manera en la cual se olfatea, es decir, mediante una rápida inhalación por medio de los conductos nasales desde un recipiente que contenga el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como aspersion nasal o gotas para nariz con un líquido como sustancia acarreadora abarcan soluciones de ingredientes activos en agua o aceite.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación abarcan polvos o rocíos finamente particulados, los cuales pueden generarse por varios tipos de despachadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aspersion.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que será tratado y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de una sola dosis o de varias dosis, por ejemplo, ampollitas y viales cerrados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de tal manera que sólo sea necesaria la adición del líquido acarreador estéril por ejemplo, agua para propósitos de inyección, e inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.
- 25

No sobra decir que, además que los constituyentes mencionados particularmente arriba, las formulaciones también pueden comprender otros agentes usuales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; de esta manera, por ejemplo, formulaciones que sean adecuadas para administración oral pueden comprender saborizantes.

- 30 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de un número de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del animal, la condición precisa que requiera tratamiento, y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y se determina finalmente por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o mama, generalmente está en el intervalo de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y en forma particularmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Así, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pese 70 kg normalmente es de entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis al día o normalmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de tal forma que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad efectiva del compuestos de acuerdo con la invención per se. Se puede asumir que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas anteriormente.
- 35
- 40

- 45 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o un profármaco, derivado, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las relaciones, y por lo menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste de empaques separados de:

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las relaciones, y

(b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

- 50 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollitas. El

conjunto puede, por ejemplo, comprender ampollitas separadas, cada una conteniendo una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las relaciones,

y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

5      Uso

Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por serina/treonina cinasa. Estas enfermedades incluyen la proliferación de células tumorales, neovascularización patológica (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de tumores sólidos e inflamación (por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide y similares).

10     La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o una sal y/o solvato fisiológicamente aceptable de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento se originan del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma de tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma laríngeo y carcinoma pulmonar. Un grupo más de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares microcíticas, cáncer pancreático, glioblastomas y carcinoma de mama.

15     También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad en la cual esté implicada angiogénesis.

20     Esta enfermedad en la cual está implicada angiogénesis es una enfermedad ocular, tal como vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular inducida por la edad y similares.

El uso de los compuestos de la fórmula I y/o una sal o solvato fisiológicamente aceptable de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias también está dentro del alcance de la presente invención. Ejemplos de estas enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción de hipersensibilidad retrasada y similares.

25     También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o una sal y solvato fisiológicamente aceptable de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por tirosina cinasa o una condición inducida por serina/treonina cinasa en un mamífero, en donde en este método una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención se administra a un mamífero enfermo en necesidad de este tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede determinarse por la persona capacitada en la técnica sin demasiado esfuerzo.

30     La presente invención abarca también el uso de compuestos de la fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de vascularización retinal.

35     Los métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades oculares, tales como retinopatía diabética y degeneración macular inducida por la edad, igualmente forman parte de la invención. El uso para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y reacción de hipersensibilidad retrasada, así como el tratamiento o prevención de patologías óseas del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, igualmente está dentro del alcance de la presente invención.

40     La expresión "enfermedades o condiciones inducidas por serina/treonina cinasa" se refiere a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más serina/treonina cinasas. Las serina/treonina cinasas participan ya sea directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de una variedad de actividades celulares, incluyendo proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con actividad serina/treonina cinasa incluyen proliferación de células tumorales, neovascularización patológica que promueve el crecimiento de tumores sólidos, neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración macular inducida por la edad y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

45     Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, en particular tumores de crecimiento rápido.

50     La invención se refiere entonces al uso de los compuestos de la fórmula I, y derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales juega un papel la inhibición,

regulación y/o modulación de la transducción de señales de cinasas.

Se da preferencia aquí a la cinasa Aurora A.

- 5 Se da preferencia al uso de los compuestos de la fórmula I y derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por inhibición de cinasas por los compuestos de acuerdo con la invención.

Se da preferencia particular al uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por inhibición de cinasa Aurora por los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

Se da preferencia especial al uso en el tratamiento de una enfermedad en donde la enfermedad es un tumor sólido.

- 10 El tumor sólido se selecciona de preferencia del grupo de tumores del pulmón, epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cerviz, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago y/o la laringe.

El tumor sólido se selecciona además preferiblemente del grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares microcíticas, cáncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

- 15 Se da además preferencia al uso en el tratamiento de un tumor del sistema hemático e inmunitario, de preferencia para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mielótica aguda, leucemia mielótica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

- 20 Los compuestos de la fórmula I descritos pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Según se usa en la presente, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido en la presente puede aplicarse como una terapia única o puede incluir, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Esta quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 25 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/de daño a ADN y combinaciones de los mismos, según se usa en oncología médica, tales como, agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, clorambucilo, busulfan y nitrosoureas; antimetabolitos, por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea y gemcitabina; antibióticos antitumor, por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina; agentes antimetabólicos, por ejemplo vinca alcaloides, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxotere; inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina; y agentes de diferenciación celular, por ejemplo ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida;
- 30

- 35 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos, por ejemplo tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen y yodoxifen; subreguladores de receptor de estrógenos, por ejemplo, fulvestrant; antiandrógenos, por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona; antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH, por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina; progesteronas, por ejemplo acetato de megestrol; inhibidores de aromatasa, por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; e inhibidores de 5'-reductasa, tales como finasterida;

- 40 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerígenas, por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa, tales como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de urocinasa;

- 45 (iv) inhibidores de función de factor de crecimiento, por ejemplo estos inhibidores incluyen anticuerpos anti factor de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]; inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de serina/treonina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo, inhibidores de serina/treonina cinasa de la familia de EGFR, tales como N (3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N (3-etinilfenil)-6,7 bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6 acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033); inhibidores de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas e inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 50

- 5 (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin™]; compuestos tales como aquellos descritos en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina y angiostatina);
- (vi) agentes de daño a vasos, tales como, combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que estén dirigidas a los objetivos listados arriba, tales como ISIS 2503, un anti-Ras antisentido;
- 10 (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo enfoques para el reemplazo de genes aberrantes, tales como, p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes; enfoques de terapia de profármacos enzimáticos dirigidos a genes, tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana; y enfoques para incrementar la tolerancia de pacientes a quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a varios fármacos y
- 15 (ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo enfoques ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como transfección con citosinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulador de colonia de granulocitos-macrófagos; enfoques para reducir la anergia de células T; enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocinas; enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.
- 20

Los medicamentos que pueden combinarse con los compuestos de la fórmula (I), incluyen, pero no están limitados a, aquellos de la siguiente tabla 1 a continuación.

25	Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfan Ifosfamida Melfalan Hexametilmelamina Tiotepa Cloroambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina Fosfato de estramustina Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
30	Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
35	Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluorouracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Desoxicofomicina Fludarabina Pentoestatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clotarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcicidina (Taiho)

(continuación)

5	Inhibidores de Topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etoposida Teniposida o mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecan (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma-Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
10	Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazon Plicamicinp Porfiomicina Cianomorfolinodoxo-rubicina Mitoxantron (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
15	Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
20			25

(continuación)

	Inhibidores de aromatase	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
5	Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
	Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tiemectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
10	Inhibidores de farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilílico (DOR BioPharma)
	Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de Zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
	Inhibidores de histona acetil transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloioximetilo (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
15	Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
	agonistas/ antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
20	Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
	Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)

(continuación)

5	<p>Inmunomoduladores</p>	<p>Interferón                  Oncofago (Antigenics)                  GMK (Progenics)                  Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira)                  CTP-37 (AVI BioPharma)                  JRX-2 (Immuno-Rx)                  PEP-005 (Peplin Biotech)                  Vacunas contra sincrovax (CTL Immuno)                  Vacuna contra melanoma (CTL Immuno)                  Vacuna contra p21-RAS (GemVax)</p>	<p>Terapia con Dexosomas (Ano-sys)                  Pentrix (Australian Cancer Technology)                  JSF-154 (Tragen)                  Vacuna contra cáncer (Intercell)                  Norelina (Biostar)                  BLP-25 (Biomira)                  MGV (Progenics)                  3-Aletina (Dovetail)                  CLL-Thera (Vasogen)</p>
10	<p>Agentes hormonales y antihormonales</p>	<p>Estrógenos                  Estrógenos conjugados                  Etinilestradiol                  clorotrianiseno                  Idenestrol                  Caproato de hidroxiprogesterona                  Medroxiprogesterona                  Testosterona                  Propionato de testosterona                  Fluoximesterona                  Metiltestosterona                  Dietilstilbestrol                  Megestrol                  Tamoxifeno                  Toremofin                  Dexametasona</p>	<p>Prednisona                  Metilprednisolona                  Prednisolona                  Aminoglutetimida                  Leuprolida                  Goserelina                  Leuporelina                  Bicalutamida                  Flutamida                  Octreotida                  Nilutamida                  Mitotan                  P-04 (Novogen)                  2-Metoxioestradiol (En-treMed)                  Arzoxifen (Eli Lilly)</p>
15	<p>Agentes fotodinámicos</p>	<p>Talaporfin (Light Sciences)                  Theralux (Theratechnologies)                  Motexafin-Gadolinio (Pharmaciclics)</p>	<p>Pd-Bacteriofeoforbid (Yeda)                  Lutetio-Texafirina (Pharmaciclics)                  Hipericina</p>
20	<p>Inhibidores de tirosina cinasa</p>	<p>Imatinib (Novartis)                  Leflunomida (Sugen/Pharmacia)                  ZD1839 (AstraZeneca)                  Erlotinib (Oncogene Science)                  Canertinib (Pfizer)                  Escualamina (Genaera)                  SU5416 (Pharmacia)                  SU6668 (Pharmacia)                  ZD4190 (AstraZeneca)</p>	<p>Kahalide F (PharmaMar)                  CEP-701 (Cefalon)                  CEP-751 (Cefalon)                  MLN518 (Millenium)                  PKC412 (Novartis)                  Phenoxodiol O                  Trastuzumab (Genentech)                  Cetuximab (Merck Serono, BMS)                  rhu-Mab (Genentech)                  MDX-H210 (Medarex)</p>



ES 2 401 550 T3

(continuación)

5	Inhibidores de Tirosina cinasa	ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmith-Kline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
10	Varios agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunogen G17DT (inhibidor de gastrina, Afton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
15		Histamina (agonista de receptor de histamina H2, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengtida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR cinasa, Wyeth)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
20		Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor de activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
25			SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procion)

(continuación)

5	Varios agentes	Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatióna-S transferasa, Telik) PT-100 (agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retínico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
10			

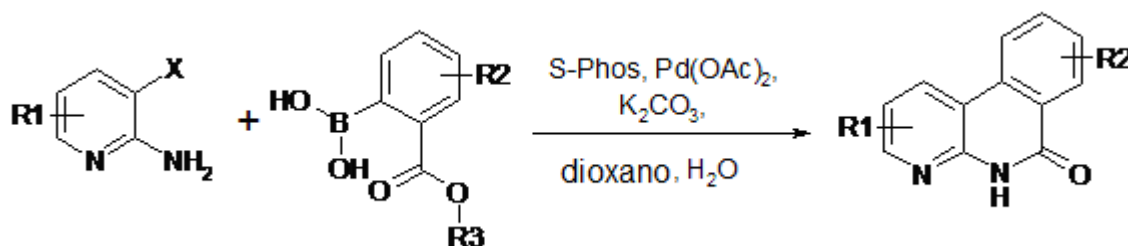
Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con la ayuda del suministro simultáneo, consecutivo o separado de los componentes individuales del tratamiento. Productos en combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

15 ESQUEMAS DE REACCIÓN

Esquema de reacción 1

La estructura de soporte de benzonaptiridinona puede ser sintetizada mediante una secuencia de reacción de dos etapas empezando con una reacción de Suzuki seguida por amidación de cierre de anillo. Una amplia variedad de 2-amino-3-halo piridinas pueden combinarse con ácidos borónicos de ácidos 2-carboxílicos para crear una biblioteca de benzonaptiridinonas sustituidas.

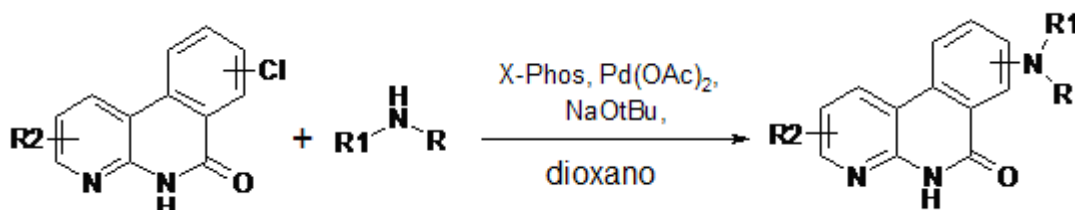
20



25 Esquema de reacción 2

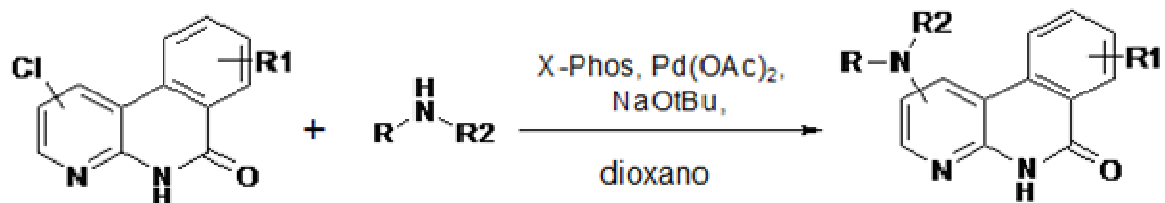
Un cloro en la posición 8 ó 9 puede ser desplazado con aminas bajo condiciones de Buchwald.

30



Esquema de reacción 3

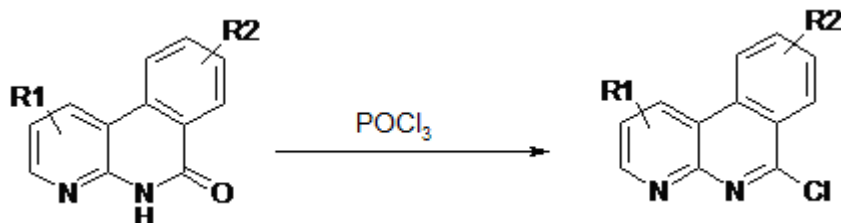
Un cloro en la posición 1 ó 2 puede ser desplazado bajo condiciones de Buchwald con una amplia variedad de alquil o aril aminas.



Esquema de reacción 4

El carbonilo en la posición 6 puede hacerse reaccionar con  $\text{POCl}_3$  para proporcionar un cloro en la posición 6.

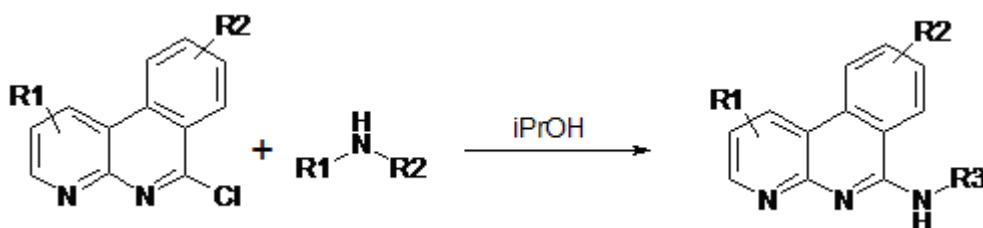
5



Esquema de reacción 5

Esta porción de cloro puede ser desplazada ya sea con aminas o alcoholes.

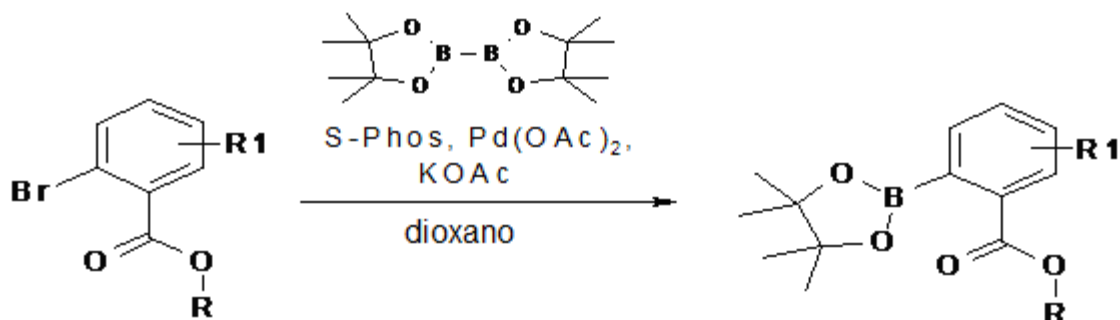
15



Esquema de reacción 6

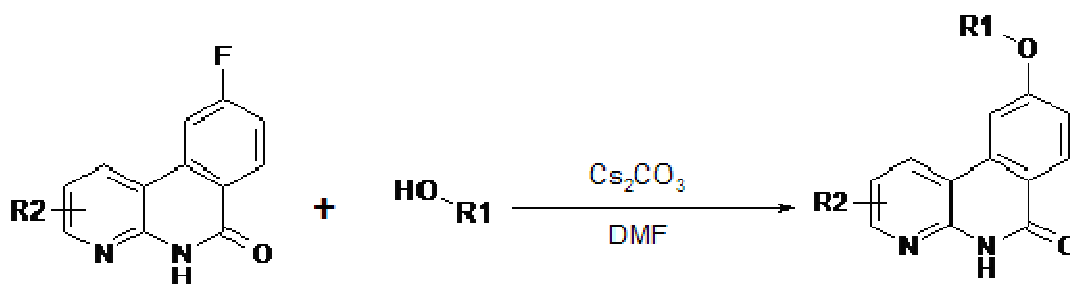
Ésteres borónicos de ácidos 2-carboxílicos adecuadamente sustituidos pueden ser sintetizados de aril bromuros de ácido 2-carboxílico.

20



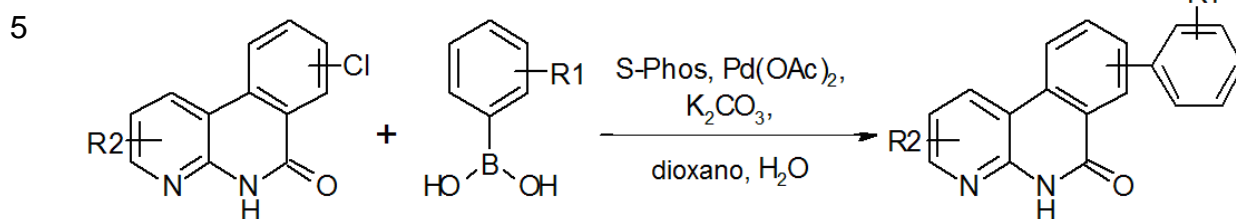
Esquema de reacción 7

Un flúor en la posición 9 puede ser desplazado con alcoholes bajo condiciones básicas para proporcionar éteres.



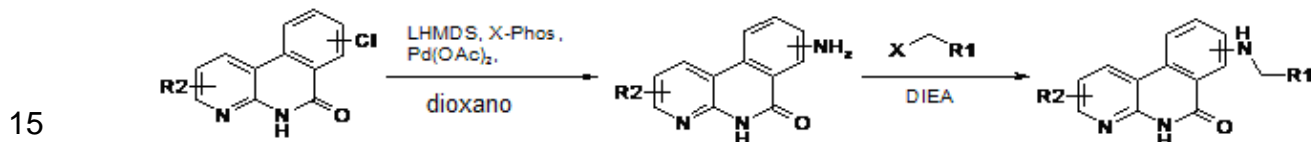
Esquema de reacción 8

Un cloro en la posición 8 ó 9 puede ser acoplado con ácidos borónicos bajo condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos bi-arilo.



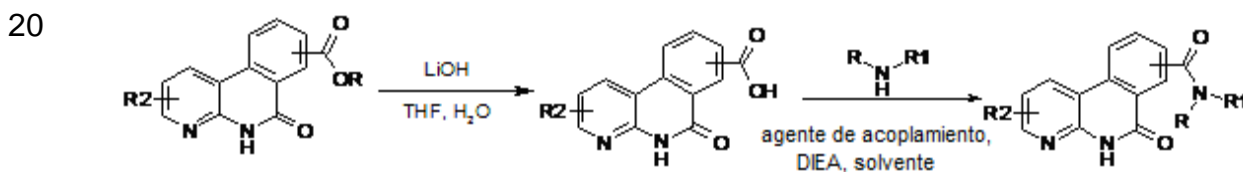
Esquema de reacción 9

10 Un cloro en la posición 8 ó 9 puede ser transformado en una amina primaria bajo condiciones de Buchwald con LHMDS. La amina primaria puede ser hecha reaccionar subsecuentemente con un haluro de alquilo bajo condiciones básicas para proporcionar alquil aminas.



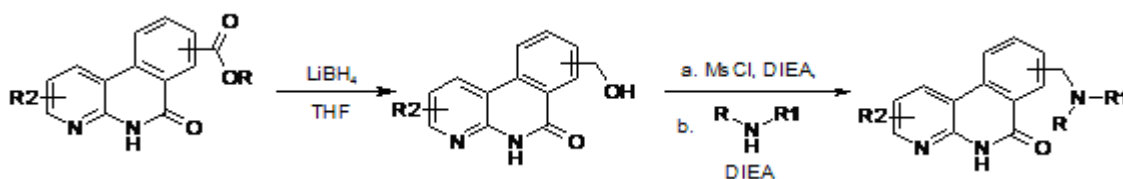
Esquema de reacción 10

Un éster carboxílico en la posición 8 ó 9 puede ser hidrolizado con hidróxido de litio para proporcionar un intermediario de ácido carboxílico. El ácido carboxílico puede ser hecho reaccionar con una variedad de aminas bajo condiciones de acoplamiento de amida estándares para proporcionar una amida.



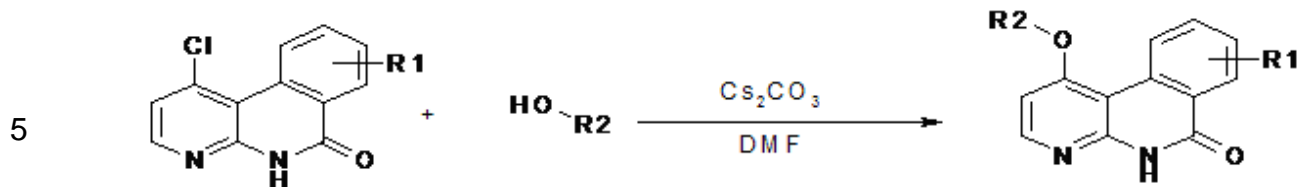
Esquema de reacción 11

25 Un éster carboxílico en la posición 8 ó 9 puede reducirse con un borohidruro para proporcionar un intermediario de alcohol primario. El alcohol primario puede ser activado, y luego desplazado con aminas.



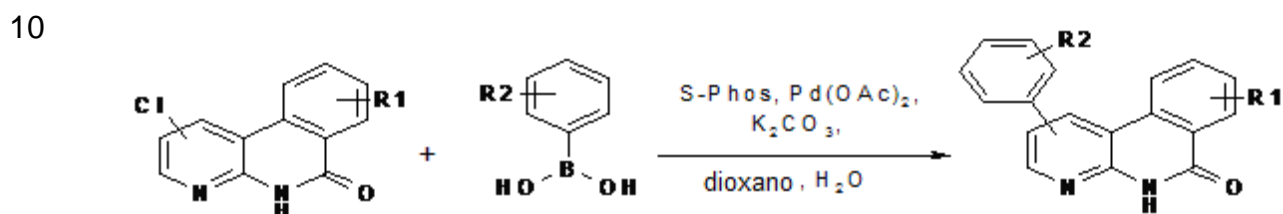
Esquema de reacción 12

Un cloro en la posición 1 puede ser desplazado con alcoholes bajo condiciones básicas para proporcionar éteres.



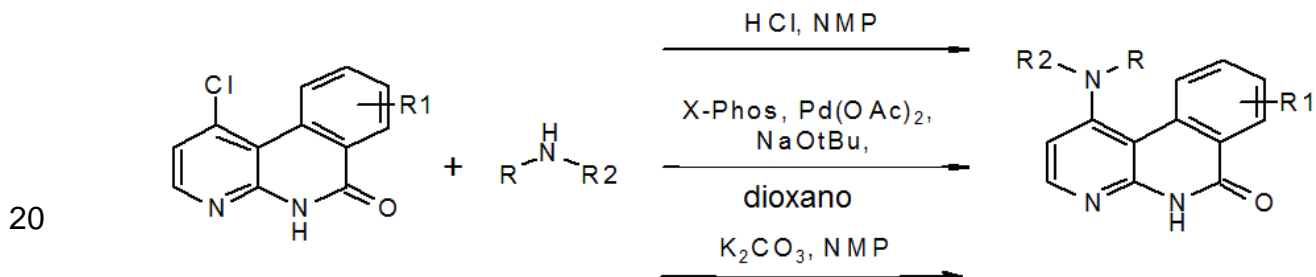
Esquema de reacción 13

Un cloro en la posición 1 ó 2 puede ser acoplado con ácidos borónicos bajo condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos de bi-arilo.



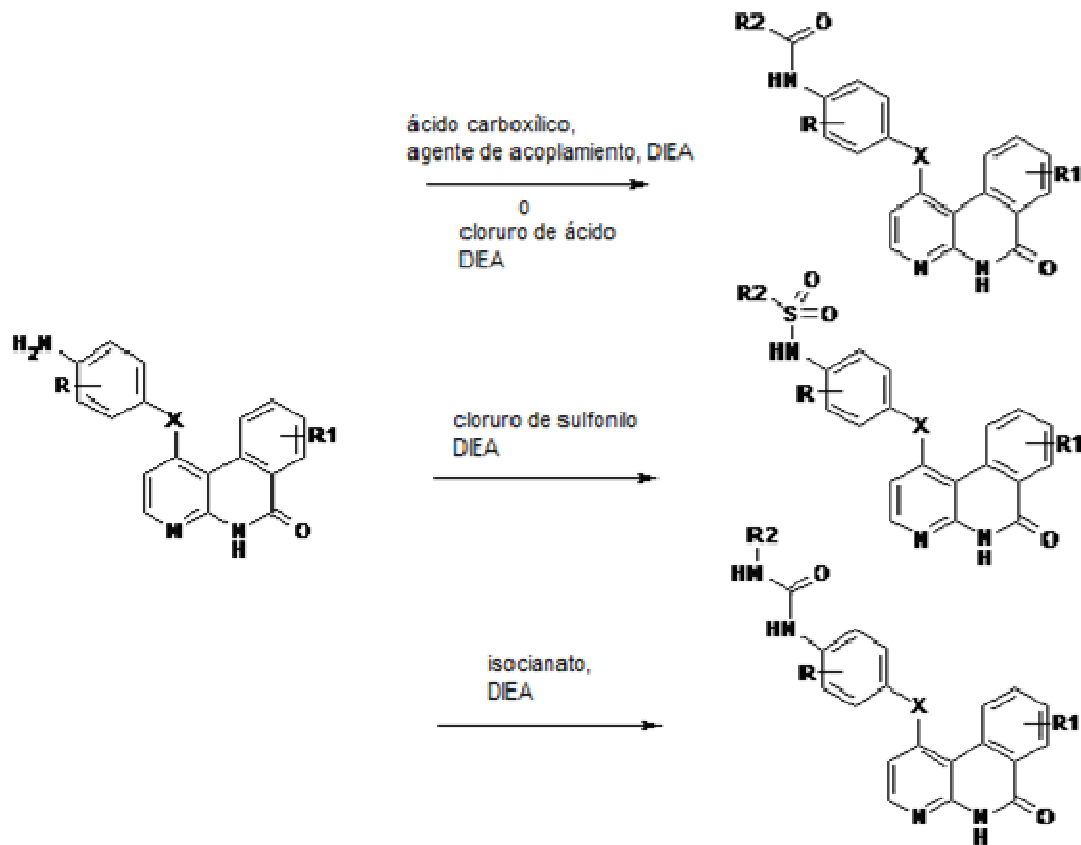
Esquema de reacción 14

15 Un cloro en la posición 1 puede ser desplazado con una amina bajo una variedad de condiciones; ácidas, de Buchwald o básicas.



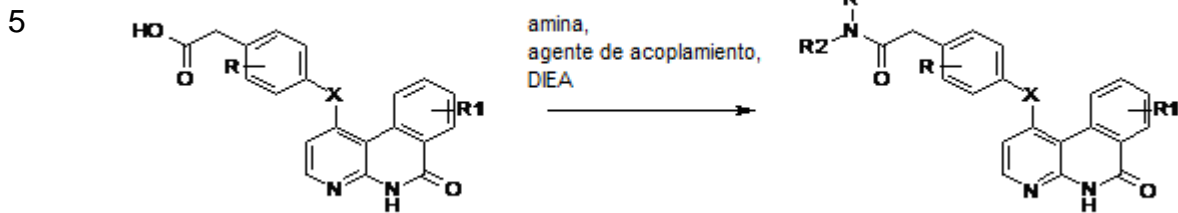
Esquema de reacción 15

25 Una amina fuera de una di-aril anilina o éter di-arílico puede hacerse reaccionar ya sea con ácido carboxílico o cloruros de ácido para proporcionar amida, cloruros de sulfonilo para proporcionar sulfonamidas, o isocianatos para proporcionar ureas.



Esquema de reacción 16

Una porción de ácido alquil carboxílico 4-sustituida fuera de una di-aryl anilina o éter di-árfico puede hacerse reaccionar con aminas para proporcionar amidas.



Esquema de reacción 17

10 Una amina secundaria fuera de una piperidina sustituida en la posición 4 puede hacerse reaccionar ya sea con ácidos carboxílicos (cloruros de ácido) para proporcionar amidas, haluros de alquilo o aldehídos/agentes reductores para proporcionar alquil aminas, o isocianatos para proporcionar ureas.

5

10

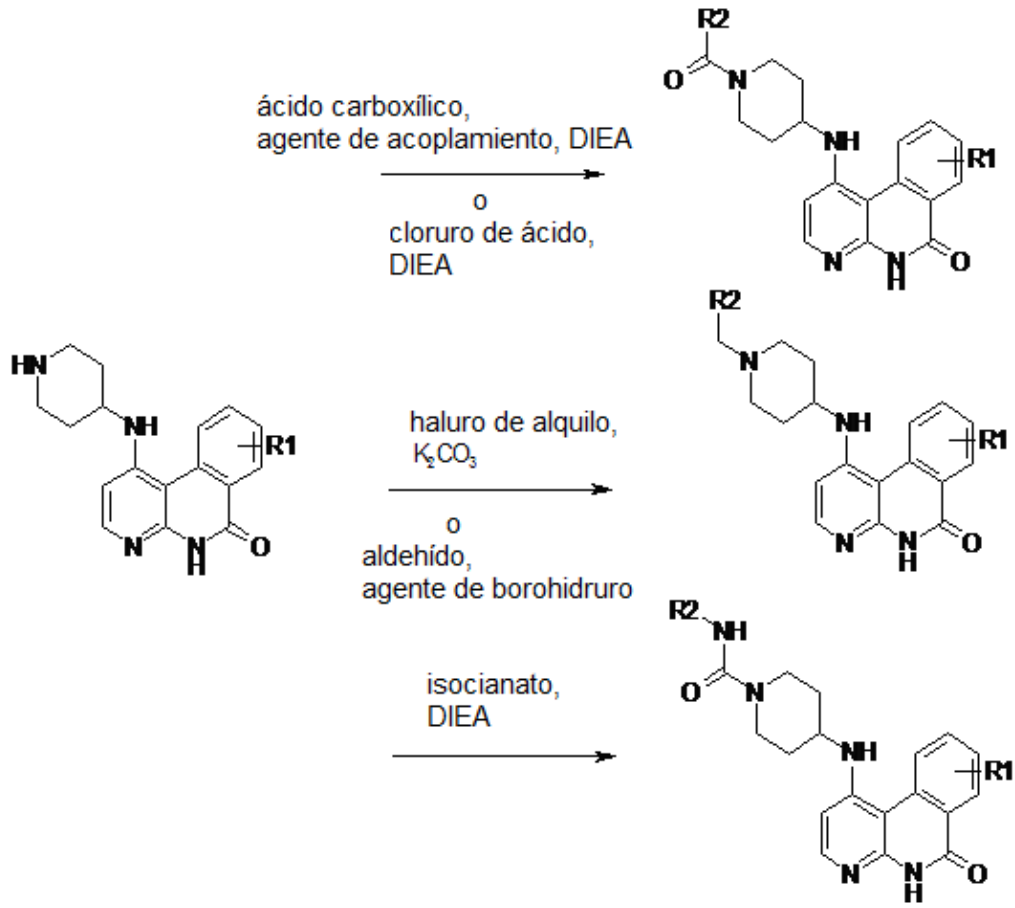
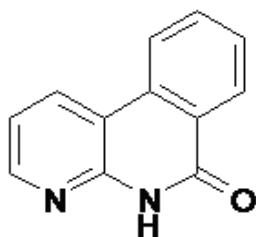


Tabla 2 - Abreviaturas usadas

	S-Phos	2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paladio(II)
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
	X-Phos	2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-trisisopropilbifenilo
	NaOtBu	ter-butóxido de sodio
	POCl <sub>3</sub>	Oxicloruro de fósforo
10	iPrOH	Isopropanol
	EtOAc	Acetato de etilo
	MeOH	Metanol
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM	Diclorometano
15	HCl	Ácido clorhídrico
	MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnesio
	NaOH	Hidróxido de sodio
	DIEA	N,N-Diisopropiletil amina
	DMF	dimetilformamida
20	TFA	Ácido trifluoroacético
	BOP-Cl	Cloruro Bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico

**EJEMPLOS****Ejemplo 1:**

25

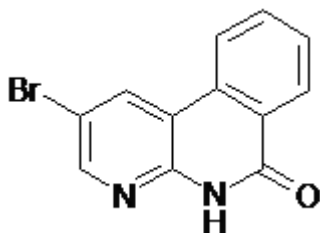
30 5H-Benzo[c][1,8]naphiridin-6-ona (1)



5 2-Amino-3-bromopiridina (173 mg, 1.00 mmoles), ácido 2-metoxicarbonil-fenilborónico (225 mg, 1.25 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9 mg, 0.04 mmoles), S-Phos (33 mg, 0.08 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3.00 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.0 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **1** (75 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 197, obs. = 197). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.08 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H).

**Ejemplo 2:**

10



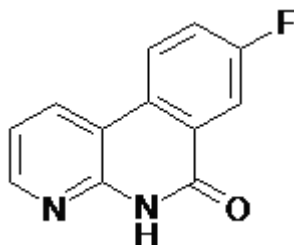
2-Bromo-5H-benzoc[1,8]naftiridin-6-ona (2)

15 2-Amino-3-yodo-5-bromopiridina (299 mg, 1.00 mmoles), ácido 2-metoxicarbonilfenilborónico (189 mg, 1.05 mmoles), acetato de paladio (II) (9 mg, 0.04 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (33 mg, 0.08 mmoles), y carbonato de potasio (414 mg, 3.00 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.0 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **1** (6 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 275, obs. = 275). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.22 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.73 (t, 1H).

20

**Ejemplo 3:**

25



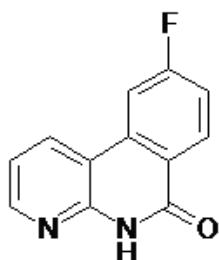
8-Fluoro-5H-benzoc[1,8]naftiridin-6-ona (3)

30 2-Amino-3-bromopiridina (87 mg, 0.50 mmoles), ácido 4-fluoro-2-metoxicarbonilfenilborónico (149 mg, 0.75 mmoles), acetato de paladio (II) (5 mg, 0.02 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (16 mg, 0.04 mmoles), y carbonato de potasio (207 mg, 1.50 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (1.65 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **2** (34 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 215, obs. = 215). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.22 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H).

35

**Ejemplo 4:**

40

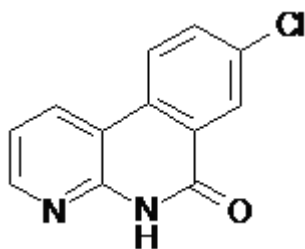


9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (4)

5 2-Amino-3-bromopiridina (87 mg, 0.50 mmoles), ácido 5-fluoro-2-metoxicarbonilfenilborónico (149 mg, 0.75 mmoles), acetato de paladio (II) (5 mg, 0.02 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (16 mg, 0.04 mmoles), y carbonato de potasio (207 mg, 1.50 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (1.65 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **3** (35 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 215, obs. = 215). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.12 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H).

**Ejemplo 5:**

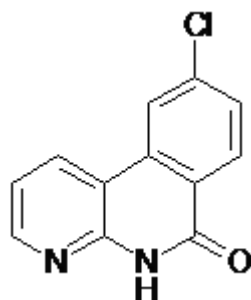
10

15 8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (5)

20 2-Amino-3-bromopiridina (87 mg, 0.50 mmoles), ácido 4-cloro-2-etoxicarbonilfenilborónico (149 mg, 0.65 mmoles), acetato de paladio (II) (5 mg, 0.02 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (16 mg, 0.04 mmoles), y carbonato de potasio (207 mg, 1.50 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (1.65 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **4** (33 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 231, obs. = 231). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.27 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H).

**Ejemplo 6:**

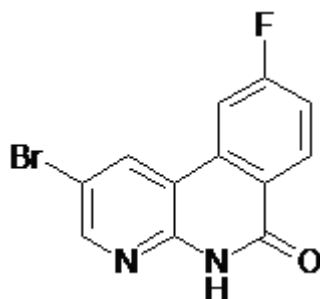
25

30 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (6)

35 2-Amino-3-bromopiridina (87 mg, 0.50 mmoles), ácido 5-cloro-2-etoxicarbonilfenilborónico (149 mg, 0.65 mmoles), acetato de paladio (II) (5 mg, 0.02 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (16 mg, 0.04 mmoles), y carbonato de potasio (207 mg, 1.50 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (1.65 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **5** (29 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 231, obs. = 231). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.18 (s, 1H), 8.91 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H).

**Ejemplo 7:**

5



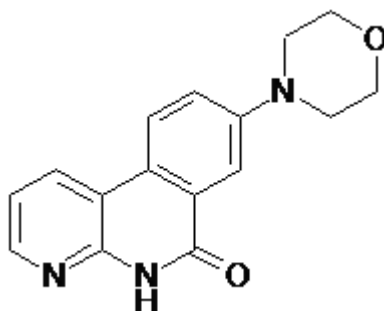
2-Bromo-9-fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (7)

10

9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (20 mg, 0.11 mmoles) y N-bromosuccinimida (48 mg, 0.22 mmoles) se suspendieron en dioxano y se agitaron durante 2 días a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 85 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **6** (10 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 293, obs. = 293). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.29 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.58 (dt, 1H).

15 **Ejemplo 8:**

20



8-Morfolin-4-il-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (8)

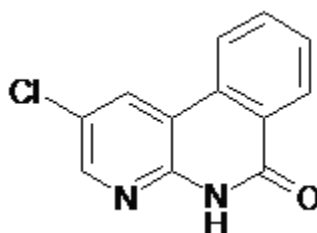
25

8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (25 mg, 0.11 mmoles), morfolina (14 mg, 0.16 mmoles), acetato de paladio (II) (1 mg, 0.005 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (4 mg, 0.01 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (21 mg, 0.22 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL) y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 85 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **7** (5 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 282, obs. = 282). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.93 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.32 (m, 4H).

30

**Ejemplo 9:**

35

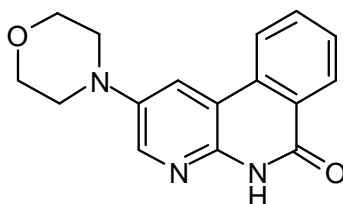


2-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (9)

5 2-Amino-3-bromo-5-cloropiridina (0.40 g, 1.93 mmoles), ácido 2-metoxicarbonilfenilborónico (0.42 g, 2.31 mmoles), acetato de paladio (II) (20 mg, 0.08 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (60 mg, 0.16 mmoles), y carbonato de potasio (0.80 g, 5.78 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (3.3 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **8** (145 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 231, obs. = 231). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.94 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H).

**Ejemplo 10:**

10

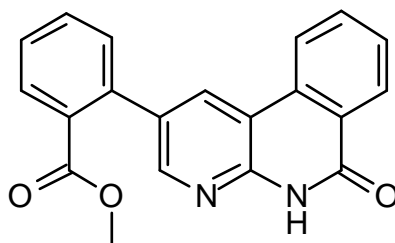


2-Morfolin-4-il-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (10)

15 2-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), morfolina (28 mg, 0.33 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (42 mg, 0.43 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **9** (6 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 282, obs. = 282). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.84 (s, 1H), 8.64 (d, 20 1H), 8.31 (m, 3H), 7.88 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.26 (m, 4H).

**Ejemplo 11:**

25

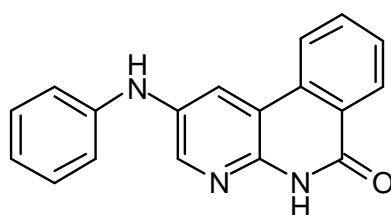


Éster metílico de ácido 2-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-2-il)-benzoico (11)

30 2-Amino-3,5-dibromopiridina (252 mg, 1.00 mmoles), ácido 2-metoxicarbonilfenilborónico (216 mg, 1.2 mmoles), acetato de paladio (II) (9 mg, 0.04 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (33 mg, 0.08 mmoles), y carbonato de potasio (415 mg, 3.00 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, se secó al vacío, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **10** (4 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 331, obs. = 331). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.89 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 3.62 (s, 3H).

**Ejemplo 12:**

40

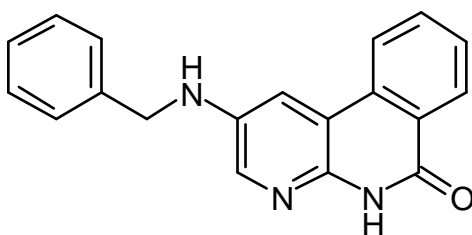


2-Fenilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (12)

5 2-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), anilina (40 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **11** (39 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 288, obs. = 288). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.94 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.32 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 6.82 (t, 1H).

**Ejemplo 13:**

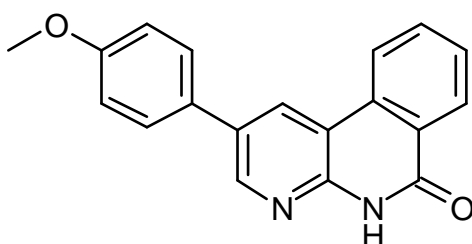
10

15 2-Bencilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (13)

2-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), bencilamina (46 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **12** (19 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 302, obs. = 302). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.66 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.64 (dt, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.22 (dd, 1H), 6.44 (t, 1H), 4.43 (d, 2H).

**Ejemplo 14:**

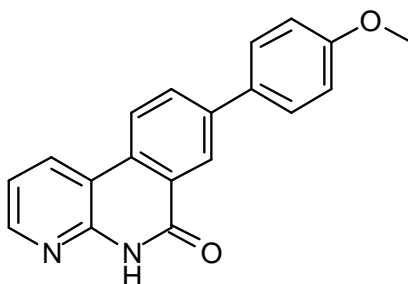
25

2-(4-Metoxi-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (14)

30 2-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (66 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (9 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **13** (10 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.12 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 3.82 (s, 3H).

**Ejemplo 15:**

5



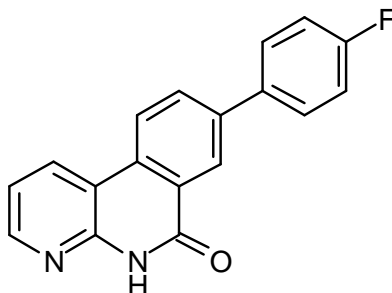
8-(4-Metoxi-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (15)

10

8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (66 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (9 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **14** (10 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.11 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

15 **Ejemplo 16:**

20

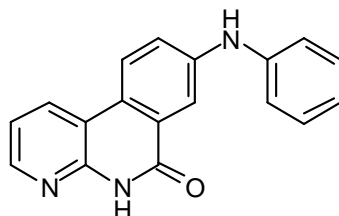


8-(4-Fluoro-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (16)

25

8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), ácido 4-fluorofenilborónico (61 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **15** (10 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 291, obs. = 291). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.15 (s, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.37 (m, 3H).

30 **Ejemplo 17:**

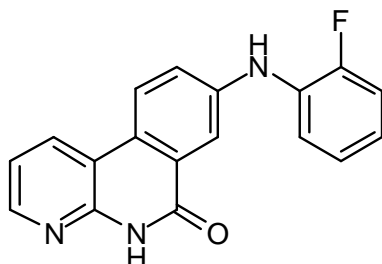


35 8-Fenilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (17)

8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), anilina (40 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trioisopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de

reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **16** (25 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 288, obs. = 288). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.98 (t, 1H).

### 5 Ejemplo 18:



10

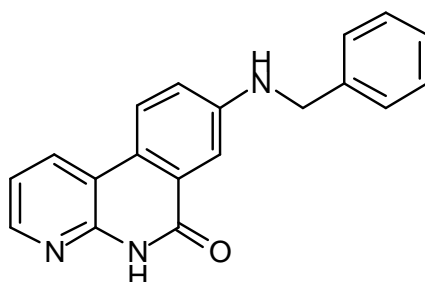
#### 8-(2-Fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (18)

8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 2-fluoroanilina (48 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **17** (25 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.92 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.21 (dt, 1H), 7.11 (m, 1H).

15

### Ejemplo 19:

20



25

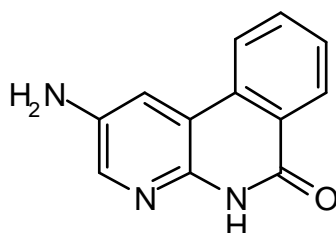
#### 8-Bencilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (19)

8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), bencilamina (46 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **18** (25 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 302, obs. = 302). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.79 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.22 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 4.42 (d, 2H).

30

### Ejemplo 20:

35

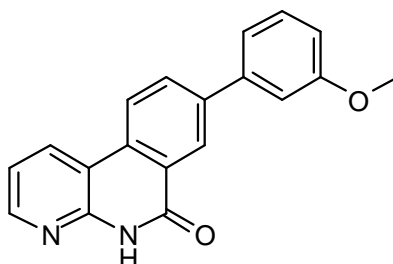


2-Amino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (20)

5 2-Bencilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (100 mg, 0.33 mmoles), formiato de amonio (209 mg, 3.30 mmoles), y paladio / carbón (200 mg, 10% en peso) se suspendieron en MeOH (6 mL) y se agitaron durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el celite se lavó con metanol. El filtrado se concentró, y el producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **19** (10 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 212, obs. = 212). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.63 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H).

**Ejemplo 21:**

10

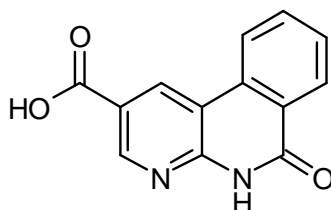
8-(3-Metoxi-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (21)

15 8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), ácido 3-metoxifenilborónico (49 mg, 0.33 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **20** (11 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.13 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.02 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H).

20

**Ejemplo 22:**

25

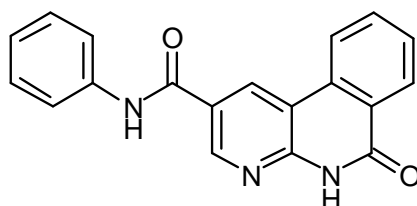
Ácido 6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-2-carboxílico (22)

30 6-Amino-5-bromonicotinato de metilo (500 mg, 2.16 mmoles), ácido 2-metoxicarbonilfenilborónico (580 mg, 3.25 mmoles), acetato de paladio (II) (20 mg, 0.09 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (70 mg, 0.17 mmoles), y carbonato de potasio (900 mg, 6.50 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (11 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un tapón de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **21** (60 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 241, obs. = 241). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.98 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.65 (t, 1H).

35

**Ejemplo 23:**

40



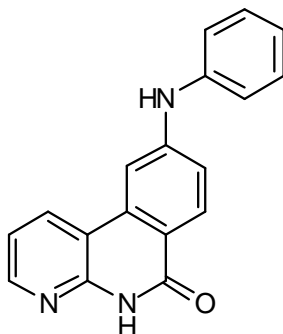


Fenilamida de ácido 6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-2-carboxílico (23)

5 Ácido 6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-2-carboxílico (50 mg, 0.21 mmoles), anilina (39 mg, 0.42 mmoles), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (106 mg, 0.42 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.83 mmoles) se disolvieron en dioxano y se agitaron durante 48 h a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **22** (10 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 316, obs. = 316). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.45 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.98 (dt, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.14 (t, 1H).

**Ejemplo 24:**

10



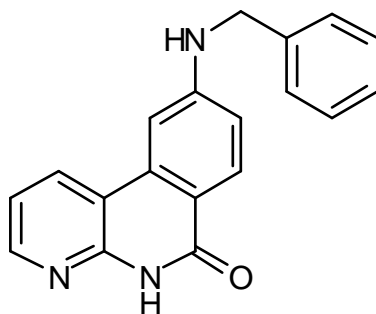
15

9-Fenilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (24)

20 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), anilina (30 mg, 0.33 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **23** (20 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 288, obs. = 288). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.69 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.386 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.04 (t, 1H).

**Ejemplo 25:**

25



30

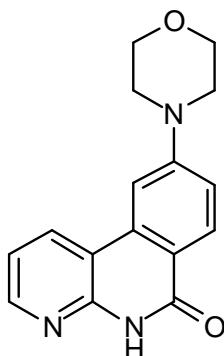
9-Bencilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (25)

35 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), bencilamina (35 mg, 0.33 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **24** (15 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 302, obs. = 302). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.48 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 6.95 (dd, 1H), 4.51 (d, 2H).

**Ejemplo 26:**

40

5



9-Morfolin-4-il-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (26)

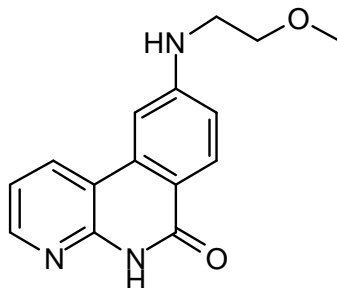
10

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), morfolina (28 mg, 0.33 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **25** (20 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 282, obs. = 282). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.65 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.43 (m, 4H).

15

**Ejemplo 27:**

20



9-(2-Metoxi-etilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (27)

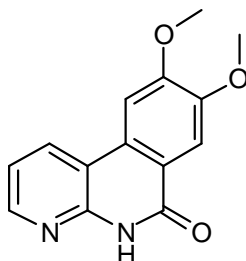
25

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 2-metoxi-etilamina (24 mg, 0.33 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **26** (20 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 270, obs. = 270). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.48 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.30 (s, 3H).

30

**Ejemplo 28:**

35

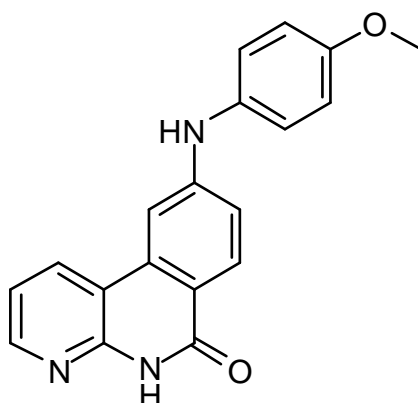


8,9-Dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (28)

5 2-Amino-3-bromopiridina (500 mg, 2.89 mmoles), 4,5-dimetoxi-2-metoxycarbonilfenilborónico (1.04 g, 4.33 mmoles), acetato de paladio (II) (30 mg, 0.12 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (90 mg, 0.23 mmoles), y carbonato de potasio (1.2 g, 8.67 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (11 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **27** (600 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 257, obs. = 257). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.83 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

**Ejemplo 29:**

10



15

9-(4-Metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (29)

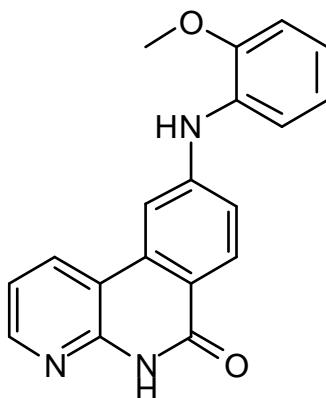
20

25

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 4-metoxi-anilina (24 mg, 0.20 mmoles), acetato de paladio (II) (1 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trioisopropilbifenilo (5 mg, 0.015 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (38 mg, 0.39 mmoles) se suspendieron en dioxano (1 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **28** (20 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 318, obs. = 318). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.60 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 6.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H).

**Ejemplo 30:**

30



35

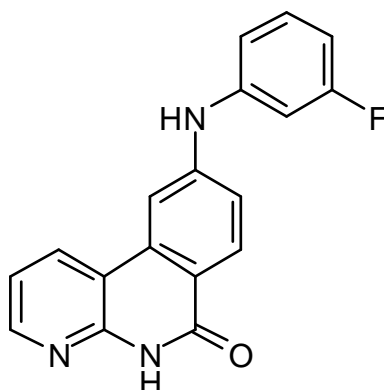
9-(2-Metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30)

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 2-metoxi-anilina (24 mg, 0.20 mmoles), acetato de

5 paladio (II) (1 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (5 mg, 0.015 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (38 mg, 0.39 mmoles) se suspendieron en dioxano (1 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **29** (21 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 318, obs. = 318). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.61 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

**Ejemplo 31:**

10



15

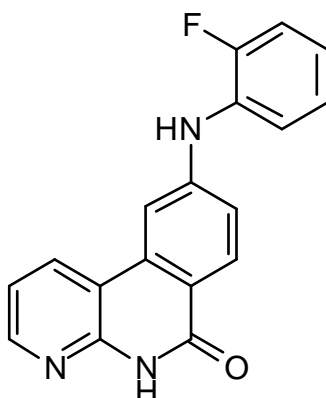
9-(3-Fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (31)

20 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 3-fluoro-anilina (22 mg, 0.20 mmoles), acetato de paladio (II) (1 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (5 mg, 0.015 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (38 mg, 0.39 mmoles) se suspendieron en dioxano (1 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **30** (17 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.73 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.80 (dt, 1H).

25

**Ejemplo 32:**

30



35

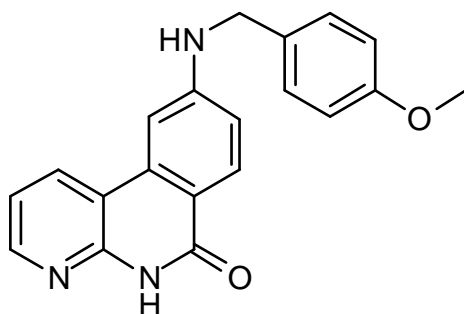
9-(2-Fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (32)

40 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 2-fluoro-anilina (22 mg, 0.20 mmoles), acetato de paladio (II) (1 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (5 mg, 0.015 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (38 mg, 0.39 mmoles) se suspendieron en dioxano (1 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La

40

mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **31** (18 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.22 (m, 5H).

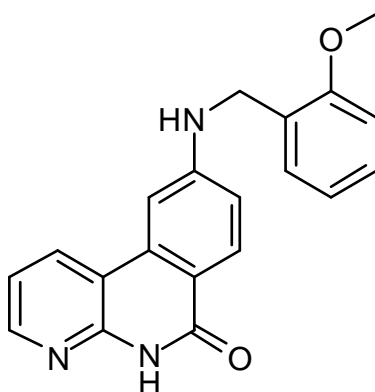
**Ejemplo 33:**



9-(4-Metoxi-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (**33**)

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.17 mmoles), 4-metoxi-bencilamina (36 mg, 0.26 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *tert*-butóxido de sodio (50 mg, 0.52 mmoles) se suspendieron en dioxano (1 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **32** (5 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.49 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 6.95 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

**Ejemplo 34:**

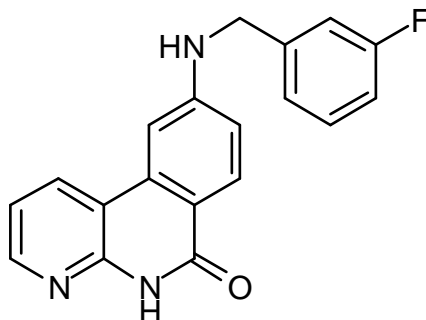


9-(2-Metoxi-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (**34**)

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.17 mmoles), 2-metoxi-bencilamina (36 mg, 0.26 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *tert*-butóxido de sodio (50 mg, 0.52 mmoles) se suspendieron en dioxano (1 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **33** (10 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.48 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

**Ejemplo 35:**

5



9-(3-Fluoro-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (35)

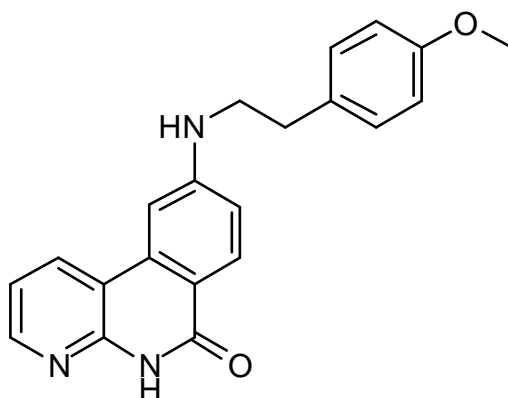
10

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.17 mmoles), 3-fluoro-bencilamina (33 mg, 0.26 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *tert*-butóxido de sodio (50 mg, 0.52 mmoles) se suspendieron en dioxano (1 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **34** (10 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 320, obs. = 320). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.48 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.52 (s, 2H).

15

**Ejemplo 36:**

20



25

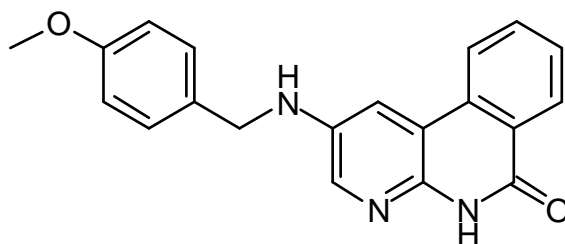
9-[2-(4-Metoxi-fenil)-etilamino]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (36)

30

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.17 mmoles), 4-metoxi-fenilamina (40 mg, 0.26 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *tert*-butóxido de sodio (50 mg, 0.52 mmoles) se suspendieron en dioxano (1 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **35** (11 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 346, obs. = 346). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.47 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.91 (dd, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 2.87 (t, 2H).

35

**Ejemplo 37:**

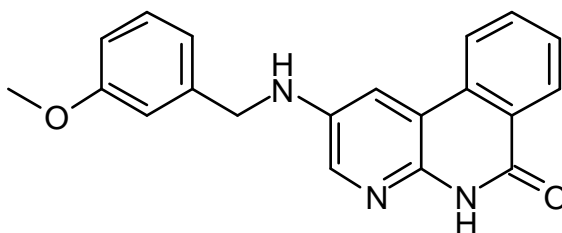


5

2-(4-Metoxi-bencilamino)-5H-benzoc[1,8]naftiridin-6-ona (37)

10 2-Cloro-5H-benzoc[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-metoxi-bencilamina (59 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **36** (10 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.38 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 2H).

15 **Ejemplo 38:**



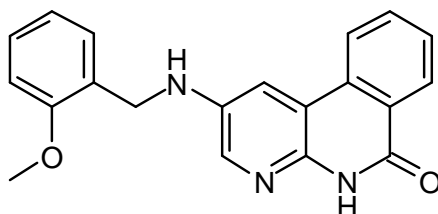
20

2-(3-Metoxi-bencilamino)-5H-benzoc[1,8]naftiridin-6-ona (38)

25 2-Cloro-5H-benzoc[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 3-metoxi-bencilamina (59 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **37** (10 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.68 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

30

**Ejemplo 39:**



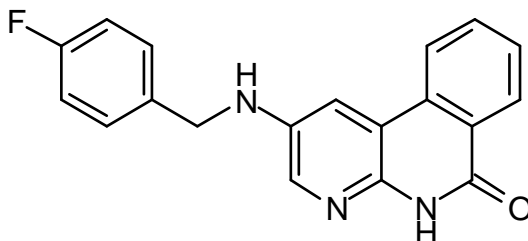
35

2-(2-Metoxi-bencilamino)-5H-benzoc[1,8]naftiridin-6-ona (39)

40 2-Cloro-5H-benzoc[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 2-metoxi-bencilamina (59 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la adición de 2 M HCl / éter,

filtración del precipitado resultante, y el lavado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar **38** (6 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  11.68 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

### 5 Ejemplo 40:

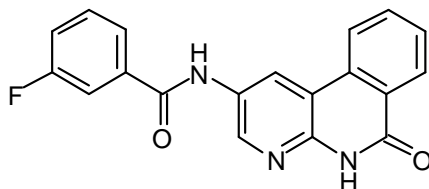


10

#### 2-(4-Fluoro-bencilamino)-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (40)

15 2-Cloro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-fluoro-bencilamina (54 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al suspender en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la adición de 2 M HCl / éter, filtración del precipitado resultante, y el lavado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar **39** (5 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 320, obs. = 320).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  11.65 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 4.42 (s, 2H).

### 20 Ejemplo 41:



#### 3-Fluoro-N-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[1,8]naftiridin-2-il)-benzamida (41)

25 2-Amino-3-bromo-5-nitropiridina (1.00 g, 4.59 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (1.12 g, 9.17 mmoles), y dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.20 g, 5.50 mmoles) se disolvieron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 mL), y se agitaron durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 0.1 M HCl y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 65 % de EtOAc en hexanos para proporcionar éster *ter*-butilico de ácido (3-bromo-5-nitro-piridin-2-il)-carbámico (600 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco.

30

35 Éster *ter*-butilico de ácido (3-bromo-5-nitro-piridin-2-il)-carbámico (100 mg, 0.31 mmoles) y cloruro de estaño (298 mg, 1.57 mmoles) se disolvieron en EtOH (3 mL), y se agitaron durante 2 h a 40 °C. La solución de reacción se enfrió rápidamente con 2M NaOH, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró para proporcionar éster *ter*-butilico de ácido (5-amino-3-bromo-piridin-2-il)-carbámico (85 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido café.

35

40 Éster *ter*-butilico de ácido (5-amino-3-bromo-piridin-2-il)-carbámico (50 mg, 0.17 mmoles), cloruro de 3-fluoro-benzoilo (28 mg, 0.17 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.03 mL, 0.19 mmoles) se disolvieron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), y se agitaron durante 1 h a 0 °C. La solución de reacción se diluyó con 1 M HCl /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 20 a 70 % de EtOAc / hexanos para proporcionar éster *ter*-butilico de ácido [3-bromo-5-(3-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-il]-carbámico (47 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido.

40

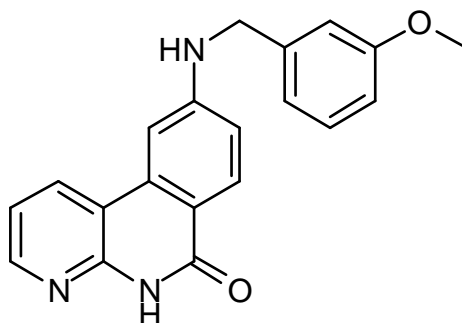
Éster *ter*-butilico de ácido [3-bromo-5-(3-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-il]-carbámico (47 mg, 0.11 mmoles), ácido 2-metoxicarbonilfenilborónico (23 mg, 0.13 mmoles), acetato de paladio (II) (1 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-



5 2',6'-dimetoxibifenilo (5 mg, 0.02 mmoles), y carbonato de potasio (48 mg, 0.34 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (1.65 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **40** (12 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (M+H = 334, obs. = 334). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.11 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).

**Ejemplo 42:**

10

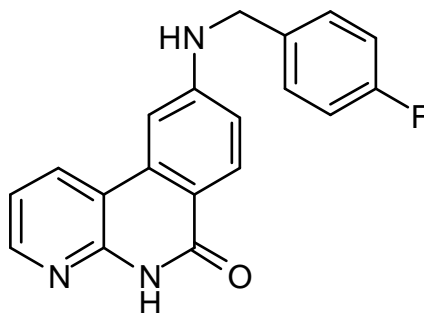
9-(3-Metoxi-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (**42**)

15 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 3-metoxi-bencilamina (60 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 1 M HCl / éter, y concentración. La sal HCl se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **41** (15 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.48 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

20

**Ejemplo 43:**

25



30

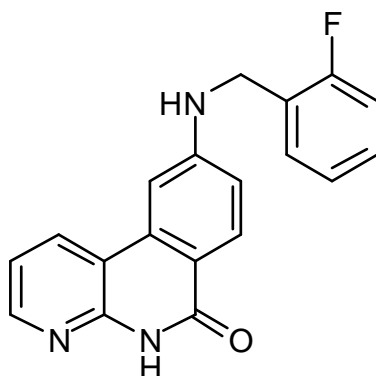
9-(4-Fluoro-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (**43**)

35 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-fluoro-bencilamina (54 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 1 M HCl / éter, y concentración. La sal HCl se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **42** (20 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 320, obs. = 320). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.48 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.49 (s, 2H).

40

**Ejemplo 44:**

5



9-(2-Fluoro-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (44)

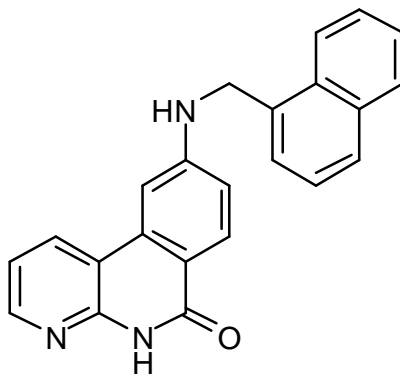
10

15

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 2-fluoro-bencilamina (54 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *tert*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 1 M HCl / éter, y concentración. La sal HCl se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **43** (19 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 320, obs. = 320). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.48 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.55 (s, 2H).

**Ejemplo 45:**

20



25

9-[(Naftalen-1-ilmetil)-amino]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (45)

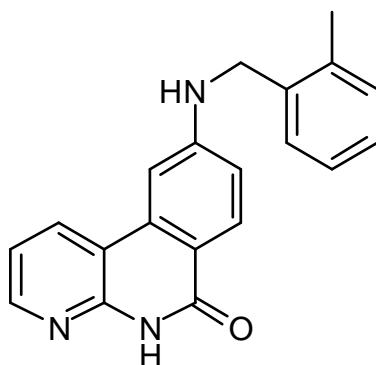
30

35

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 1-naftalmetilamina (68 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *tert*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 1 M HCl / éter, y concentración. La sal HCl se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **44** (19 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 352, obs. = 352). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H).

**Ejemplo 46:**

5

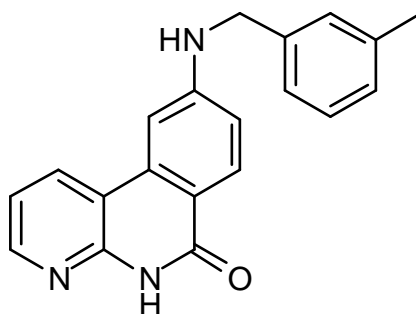


9-(2-Metil-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (46)

10 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 2-metilbencilamina (53 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 1 M HCl / éter, y concentración. La sal HCl se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **45** (25 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 316, obs. = 316). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.50 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.22 (m, 4H), 6.98 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

**Ejemplo 47:**

20



25

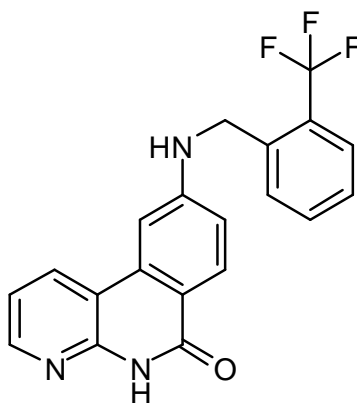
9-(3-Metil-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (47)

30 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 3-metilbencilamina (53 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 1 M HCl / éter, y concentración. La sal HCl se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **46** (18 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 316, obs. = 316). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.48 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.08 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

35

**Ejemplo 48:**

5



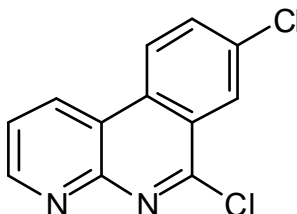
9-(2-Trifluorometil-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (48)

10 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 2-trifluorometilbencilamina (76 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 1 M HCl / éter, y concentración. La sal HCl se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **47** (22 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 370, obs. = 370). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.52 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.67 (s, 2H).

15

**Ejemplo 49:**

20



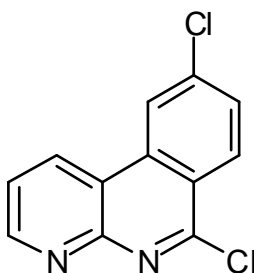
6,8-Dicloro-benzo[c][1,8]naftiridina (49)

25 8-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (100 mg, 0.43 mmoles) se suspendió en oxiclورو de fósforo (2 mL) y se agitó durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró mediante evaporación giratoria para proporcionar un sólido blanco. El sólido se lavó con H<sub>2</sub>O, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **48** (25 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 249, obs. = 249). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9.38 (dd, 1H), 9.10 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H).

30

**Ejemplo 50:**

35

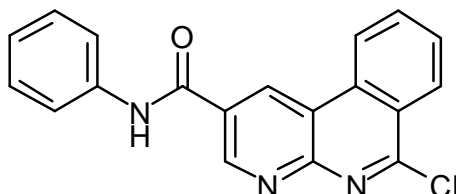


6,9-Dicloro-benzo[c][1,8]naftiridina (50)

5 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (100 mg, 0.43 mmoles) se suspendió en oxiclورو de fósforo (2 mL) y se agitó durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró mediante evaporación giratoria para proporcionar un sólido blanco. El sólido se lavó con H<sub>2</sub>O, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **49** (105 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 249, obs. = 249). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.42 (dd, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.09 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H).

**Ejemplo 51:**

10

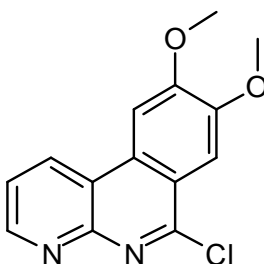
Fenilamida de ácido 6-cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-2-carboxílico (51)

15

Fenilamina de ácido 6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-2-carboxílico (40 mg, 0.13 mmoles) se suspendió en oxiclورو de fósforo (2 mL) y se agitó durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró mediante evaporación giratoria para proporcionar un sólido blanco. El sólido se lavó con H<sub>2</sub>O, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **50** (18 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 334, obs. = 334). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.82 (s, 1H), 9.88 (d, 1H), 9.50 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.22 (dt, 1H), 8.07 (dt, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.18 (t, 1H).

**Ejemplo 52:**

20



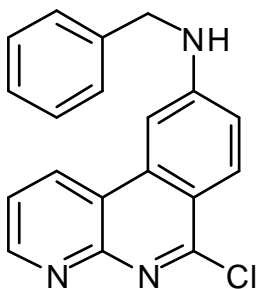
25

6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (52)

30 8,9-Dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (200 mg, 0.78 mmoles) se suspendió en oxiclورو de fósforo (4 mL) y se agitó durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró mediante evaporación giratoria para proporcionar un sólido blanco. El sólido se lavó con H<sub>2</sub>O, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **51** (219 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 275, obs. = 275). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.51 (dd, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.05 (s, 3H).

**Ejemplo 53:**

35

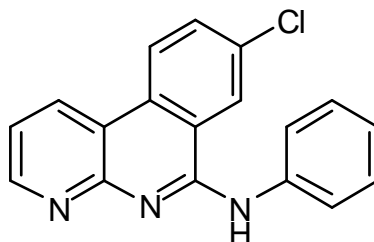


Bencil-(6-cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-il)-amina (53)

5 9-Bencilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (100 mg, 0.33 mmoles) se suspendió en oxiclورو de fósforo (4 mL) y se agitó durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró mediante evaporación giratoria para proporcionar un sólido blanco. El sólido se lavó con H<sub>2</sub>O, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **52** (100 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. LC-MS (M+H = 320, obs. = 320). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9.28 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 4.62 (s, 2H).

**Ejemplo 54:**

10

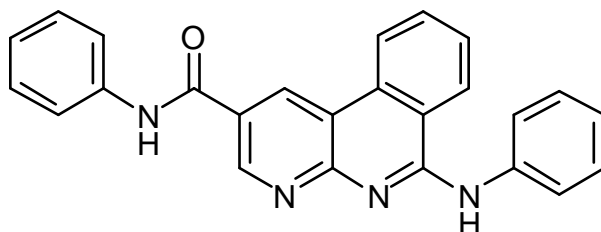
8-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-fenil-amina (54)

15 6,8-Dicloro-benzo[c][1,8]naftiridina (25 mg, 0.10 mmoles), y anilina (11 mg, 0.12 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con isopropanol, y se secó al vacío para proporcionar **53** (10 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.11 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.21 (t, 1H).

20

**Ejemplo 55:**

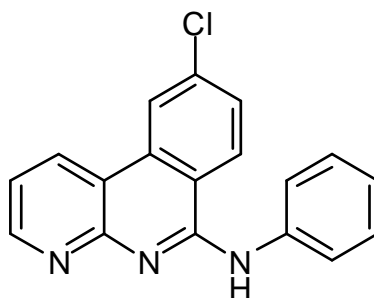
25

Fenilamida de ácido 6-fenilamino-benzo[c][1,8]naftiridin-2-carboxílico (55)

30 Fenilamina de ácido 6-cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-2-carboxílico (15 mg, 0.04 mmoles), y anilina (8 mg, 0.09 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con isopropanol, y se secó al vacío para proporcionar **54** (5 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 391, obs. = 391).

**Ejemplo 56:**

35

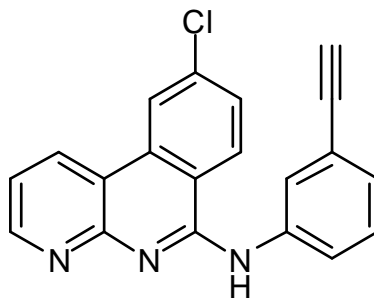


(9-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-fenil-amina (56)

5 6,9-Dicloro-benzo[c][1,8]naftiridina (20 mg, 0.08 mmoles), y anilina (15 mg, 0.16 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con isopropanol, y se secó al vacío para proporcionar **55** (12 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.08 (s, 1H), 9.33 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.20 (t, 1H).

**Ejemplo 57:**

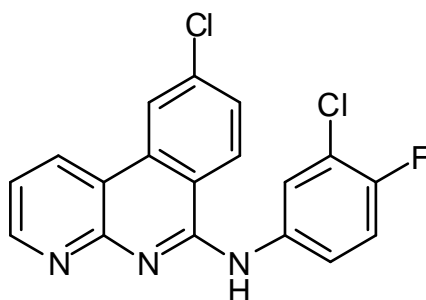
10

15 (9-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-(3-etinil-fenil)-amina (57)

20 6,9-Dicloro-benzo[c][1,8]naftiridina (20 mg, 0.08 mmoles), y 3-etinilanilina (19 mg, 0.16 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con isopropanol, y se secó al vacío para proporcionar **56** (15 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 330, obs. = 330). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.40 (s, 1H), 9.48 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.28 (s, 1H).

**Ejemplo 58:**

25

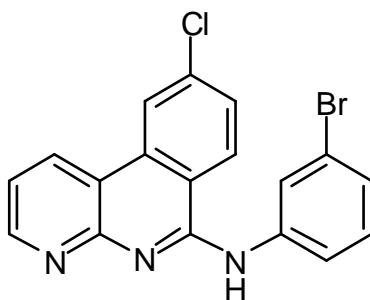
(9-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amina (58)

30 6,9-Dicloro-benzo[c][1,8]naftiridina (20 mg, 0.08 mmoles), y 3-cloro-4-fluoroanilina (24 mg, 0.16 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con isopropanol, y se secó al vacío para proporcionar **57** (18 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 358, obs. = 358). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.75 (s, 1H), 9.63 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.86 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H).

35

**Ejemplo 59:**

5



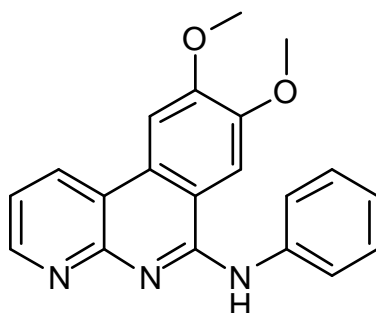
(3-Bromo-fenil)-(9-cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-amina (59)

10

6,9-Dicloro-benzo[c][1,8]naftiridina (20 mg, 0.08 mmoles), y 3-bromoanilina (24 mg, 0.16 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con isopropanol, y se secó al vacío para proporcionar **58** (18 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 384, obs. = 384). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.63 (s, 1H), 9.61 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H).

**Ejemplo 60:**

15



20

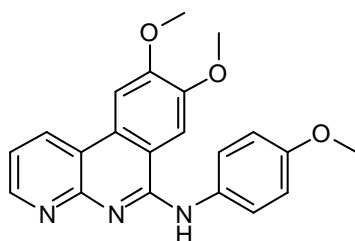
(8,9-Dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-fenil-amina (60)

25

6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y anilina (10 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó vía Biotage eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (9 / 1). El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **59** (8 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.47 (s, 1H), 9.65 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

**Ejemplo 61:**

30



35

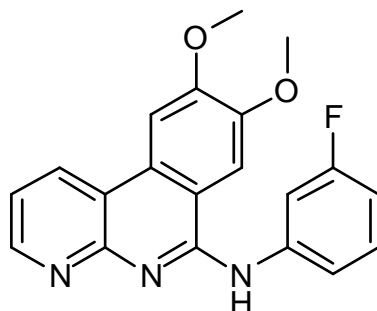
8,9-Dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-(4-metoxi-fenil)-amina (61)

6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y 4-metoxianilina (14 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se concentró



y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **60** (10 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 362, obs. = 362). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.48 (s, 1H), 9.60 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

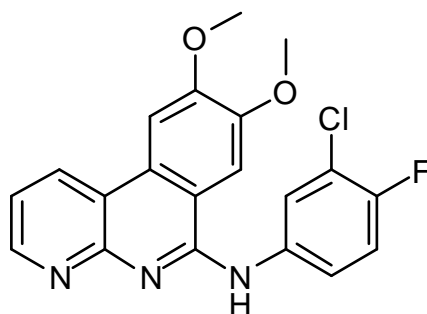
**Ejemplo 62:**



(8,9-Dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-(3-fluoro-fenil)-amina (**62**)

6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y 3-fluoroanilina (12 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **61** (16 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 350, obs. = 350). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.52 (s, 1H), 9.69 (dd, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.10 (dt, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

**Ejemplo 63:**

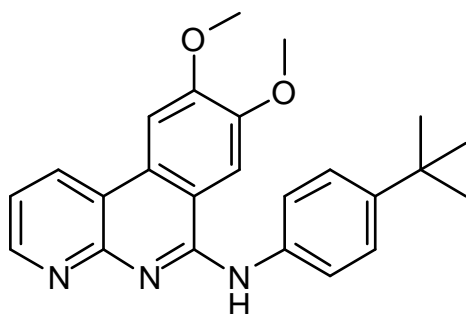


(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-amina (**63**)

6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y 3-cloro-4-fluoroanilina (16 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó vía Biotage eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (9 / 1). El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **62** (19 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 384, obs. = 384). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.69 (s, 1H), 9.68 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

**Ejemplo 64:**

5



(4-ter-Butil-fenil)-(8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-amina (64)

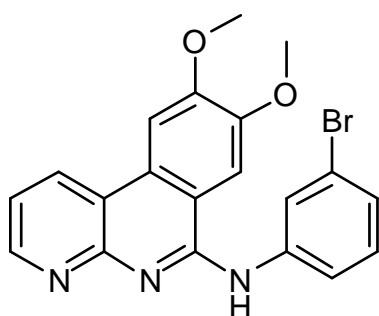
10

6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y 4-ter-butilanilina (16 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó vía Biotage eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (9 / 1). El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **63** (13 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 388, obs. = 388). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.52 (s, 1H), 9.63 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

15

**Ejemplo 65:**

20



(3-Bromo-fenil)-(8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-amina (65)

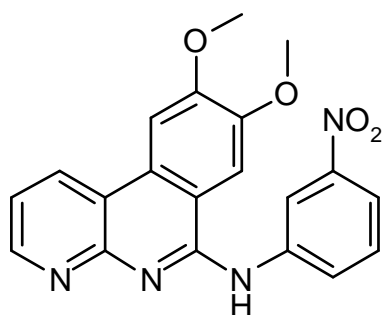
25

6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y 3-bromoanilina (19 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó vía Biotage eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (9 / 1). El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **64** (23 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 410, obs. = 410). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.68 (s, 1H), 9.68 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

30

**Ejemplo 66:**

35

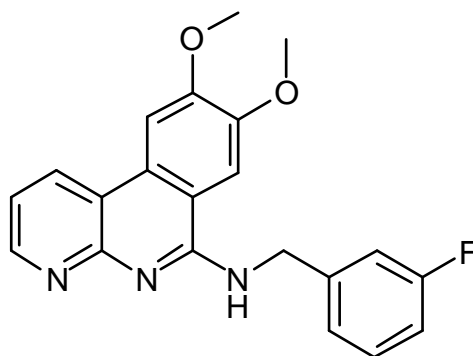


(8,9-Dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-(3-nitro-fenil)-amina (66)

5 6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y 3-nitroanilina (15 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó vía Biotage eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (9 / 1). El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **65** (22 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 377, obs. = 377). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.91 (s, 1H), 9.69 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.81 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

**Ejemplo 67:**

10



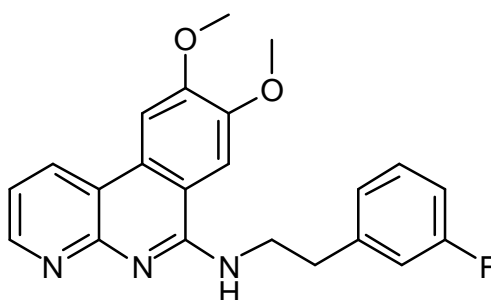
15

(8,9-Dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-(3-fluoro-bencil)-amina (67)

20 6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y 3-fluorobencilamina (14 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó vía Biotage eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (9 / 1). El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **66** (21 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 364, obs. = 364). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.02 (m, 1H), 9.53 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.96 (d, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

25 **Ejemplo 68:**

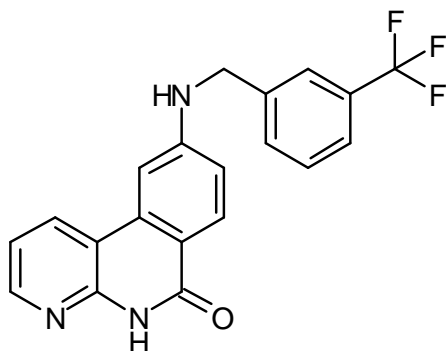
30

(8,9-Dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amina (68)

35 6-Cloro-8,9-dimetoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles), y 3-fluorofenetilamina (14 mg, 0.11 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL) y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se purificó vía prep-LC-MS. El producto recuperado se convirtió en la sal HCl al disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la adición de 2 M HCl / éter. El precipitado resultante se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **67** (17 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 378, obs. = 378). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.50 (d, 2H), 8.66 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.11 (m, 2H).

40 **Ejemplo 69:**

5



9-(3-Trifluorometil-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (69)

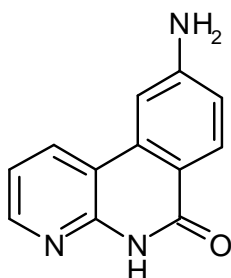
10

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 3-trifluorometilbencilamina (76 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 1 M HCl / éter, y concentración. La sal HCl se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó al vacío para proporcionar **68** (20 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 370, obs. = 370). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.49 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.62 (s, 2H).

15

**Ejemplo 70:**

20



9-Amino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (70)

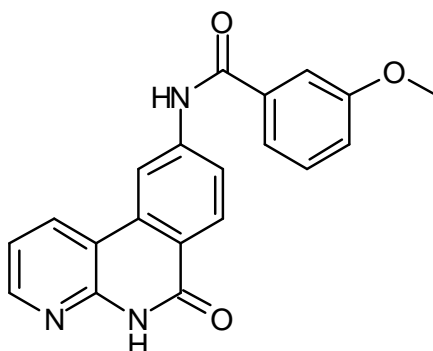
25

9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (150 mg, 0.65 mmoles), bis(trimetilsililamida) de litio (1.3 mL, 1.3 mmoles, 1M en THF), acetato de paladio (II) (6 mg, 0.03 mmoles), y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (25 mg, 0.06 mmoles) se suspendieron en dioxano (3 mL), y se agitaron durante 48 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró. El precipitado resultante se suspendió en 1M HCl / EtOAc, y se filtró para proporcionar **69** 9-amino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona. LC-MS (M+H = 212, obs. = 212).

30

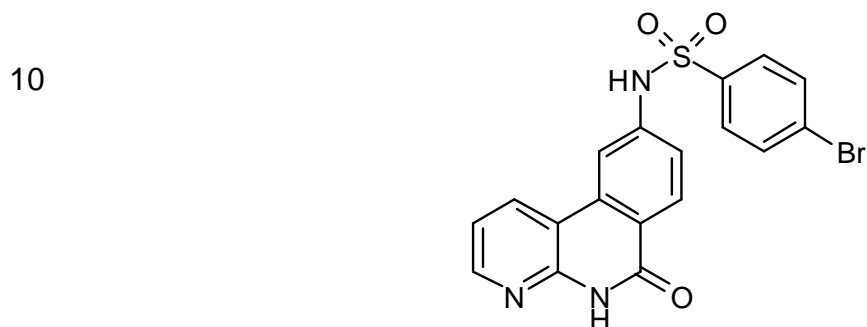
**Ejemplo 71:**

35



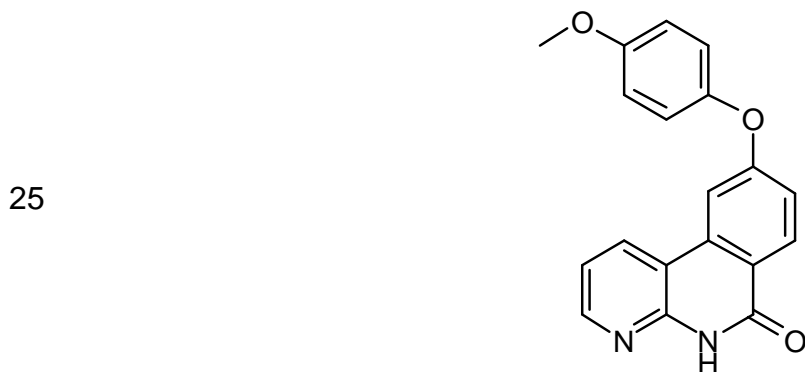
3-Metoxi-N-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-il)-benzamida (71)

5 9-Amino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (15 mg, 0.07 mmoles), cloruro de 3-metoxibenzoilo (18 mg, 0.11 mmoles), y DIEA (40  $\mu$ L, 0.21 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 60 °C. La reacción se enfrió rápidamente con MeOH, y se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **70** (5 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 346, obs. = 346).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, d6-DMSO) :  $\delta$  10.71 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H).

**Ejemplo 72:**4-Bromo-N-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-il)-bencensulfonamida (72)

15 9-Amino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (15 mg, 0.07 mmoles), cloruro de 4-bromobencensulfonilo (27 mg, 0.11 mmoles), y DIEA (40  $\mu$ L, 0.21 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 60 °C. La reacción se enfrió rápidamente con MeOH, y se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **71** (10 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 430, obs. = 430).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, d6-DMSO) :  $\delta$  11.81 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 6.52 (s, 1H).

20

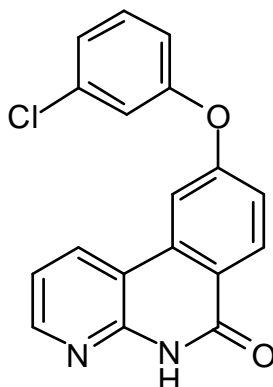
**Ejemplo 73:**9-(4-Metoxi-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (73)

30 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.23 mmoles), 4-metoxifenol (87 mg, 0.70 mmoles), y carbonato de potasio (161 mg, 1.17 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **72** (40 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 319, obs. = 319).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, d6-DMSO) :  $\delta$  11.92 (s, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H).

35

**Ejemplo 74:**

5



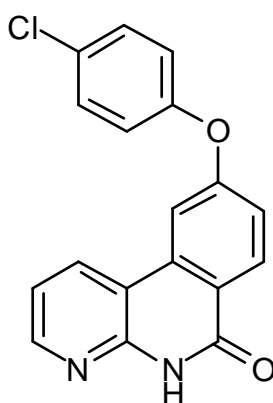
9-(3-Cloro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (74)

- 10 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 3-clorofenol (72 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **73** (50 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 323, obs. = 323). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.05 (s, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H).

15

**Ejemplo 75:**

20



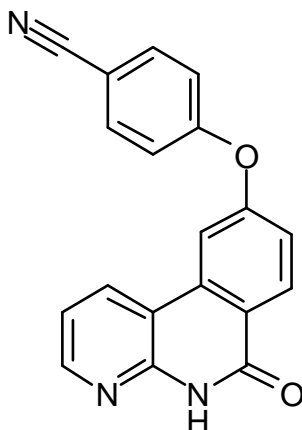
- 25 9-(4-Cloro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (75)

- 30 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 4-clorofenol (72 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **74** (59 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 323, obs. = 323). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.02 (s, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.23 (m, 4H).

30

**Ejemplo 76:**

5

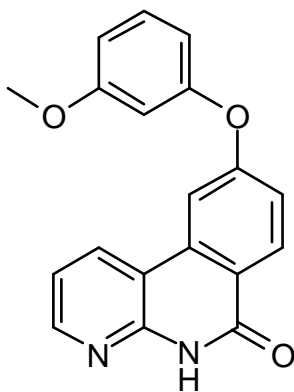
10 4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-iloxi)-benzonitrilo (76)

9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 4-cianofenol (67 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **75** (47 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 314, obs. = 314). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.05 (s, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (m, 3H).

15

**Ejemplo 77:**

20



25

9-(3-Metoxi-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (77)

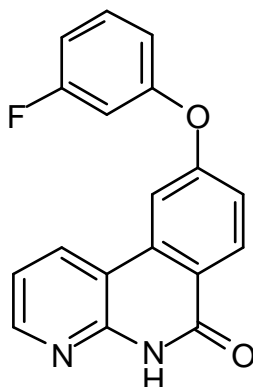
9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 3-metoxifenol (70 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O. El precipitado se trituroó con MeOH, se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **76** (22 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 319, obs. = 319). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.99 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

30

**Ejemplo 78:**

35

5



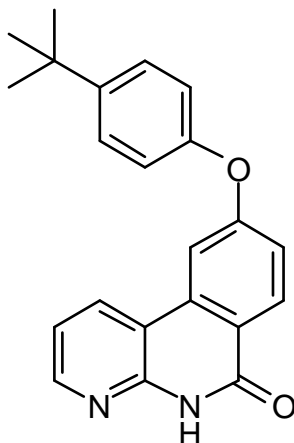
9-(3-Fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (78)

10 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 3-fluorofenol (63 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **77** (52 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 307, obs. = 307). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.00 (s, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H).

15

**Ejemplo 79:**

20



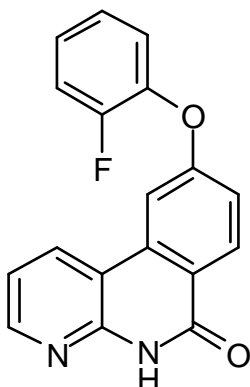
25 9-(4-ter-Butil-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (79)

30 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 4-ter-butilfenol (84 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O. El precipitado se trituró con MeOH, se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **78** (32 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 345, obs. = 345). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.98 (s, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.11 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

**Ejemplo 80:**



5

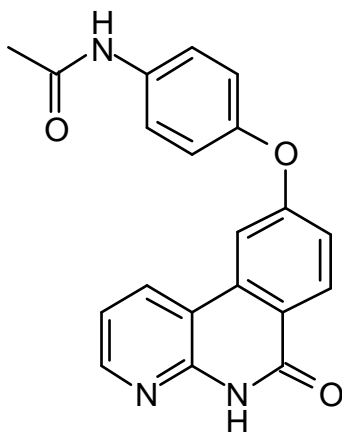


9-(2-Fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (80)

- 10 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 2-fluorofenol (63 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, y se lavó con H<sub>2</sub>O. El precipitado se trituró con MeOH, se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **79** (23 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 307, obs. = 307). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.99 (s, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H).
- 15

**Ejemplo 81:**

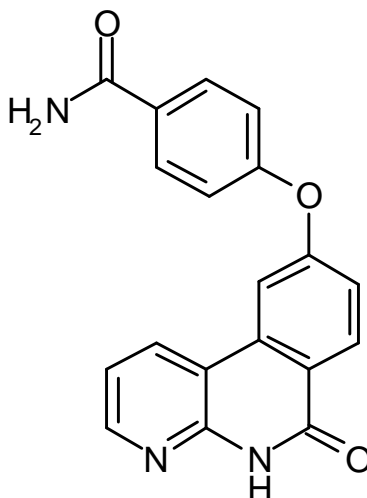
20



25 N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-iloxi)-fenil]-acetamida (81)

- 30 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), N-(4-hidroxifenil)acetamida (85 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, y se lavó con H<sub>2</sub>O. El precipitado se trituró con MeOH, se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **81** (48 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 346, obs. = 346). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.92 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.16 (m, 3H), 2.08 (s, 3H).

**Ejemplo 82:**



5

10

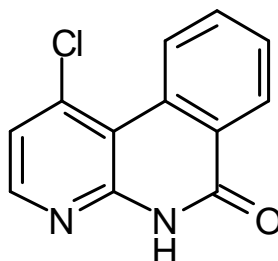
N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-iloxi)-fenil]-acetamida (82)

15

9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 4-hidroxibenzamida (77 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1.5 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, y se lavó con H<sub>2</sub>O. El precipitado se trituró con MeOH, se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **81** (41 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.00 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 2H).

**Ejemplo 83:**

20



25

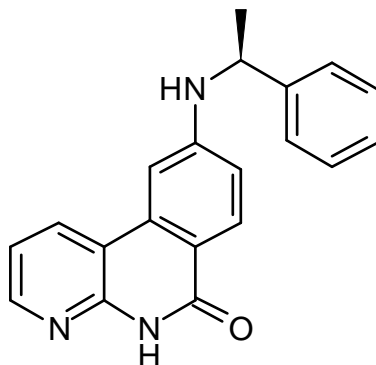
1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (83)

30

4-Cloro-3-yodopiridin-2-amina (500 mg, 1.96 mmoles), ácido 2-metoxicarbonilfenilborónico (442 mg, 2.46 mmoles), acetato de paladio (II) (18 mg, 0.08 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (65 mg, 0.16 mmoles), y carbonato de potasio (814 mg, 5.89 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (11.0 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, suspendida en EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **82** (44 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 231, obs. = 231). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.29 (s, 1H), 9.34 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.93 (dt, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.48 (d, 1H).

**Ejemplo 84:**

5



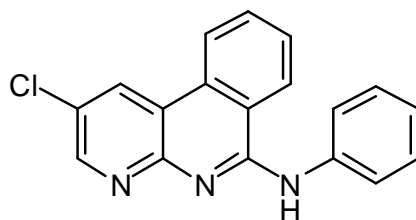
9-((S)-1-Fenil-etilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (84)

10 9-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), (s)-(-)-alfa-metilbencilamina (53 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **83** (3 mg, 5 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 316, obs. = 316). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.08 (s, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.91 (dt, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.14 (q, 1H), 0.87 (d, 3H).

15

**Ejemplo 85:**

20

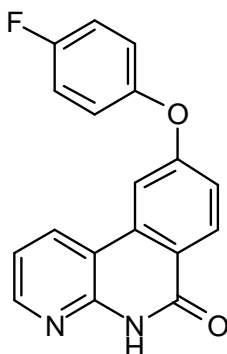


(2-Chloro-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-fenil-amina (85)

25 2,6-Dicloro-benzo[c][1,8]naftiridina (25 mg, 0.10 mmoles) y anilina (19 mg, 0.20 mmoles) se suspendieron en isopropanol (2 mL), y se agitaron durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal TFA al disolver en MeOH, la adición de TFA, y concentración en el Genevac. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **84** (7mg, 42 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.92 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.04 (m, 3H), 7.92 (dt, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.19 (t, 1H).

30 **Ejemplo 86:**

35

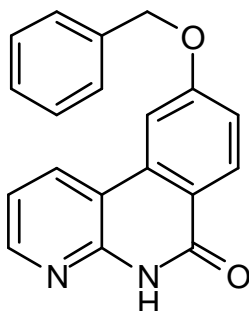


9-(4-Fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (86)

5 4-Fluoro fenol (58 mg, 0.5 mmoles) e hidruro de sodio (17 mg, 0.70 mmoles) se suspendieron en dioxano y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 9-fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.23 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **85** (5 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 307, obs. = 307). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.72 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.32 (d,

**Ejemplo 87:**

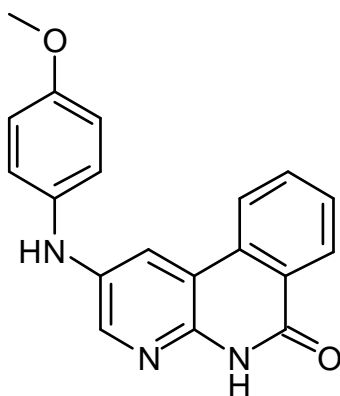
10

15 9-Benciloxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (87)

Alcohol bencilico (50 mg, 0.47 mmoles) e hidruro de sodio (17 mg, 0.70 mmoles) se suspendieron en dioxano y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 9-fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.23 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **86** (15 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.86 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 5.36 (s, 2H).

**Ejemplo 88:**

25



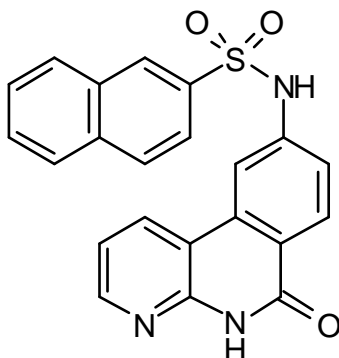
30

2-(4-Metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (88)

35 2-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 4-metoxi anilina (32 mg, 0.26 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (6 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (38 mg, 0.39 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **87** (15 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 318, obs. = 318). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.86 (s, 1H), 8.33 (dd, 2H), 8.22 (m, 2H), 7.88 (dt, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 3.73 (s, 3H).

**Ejemplo 89:**

5



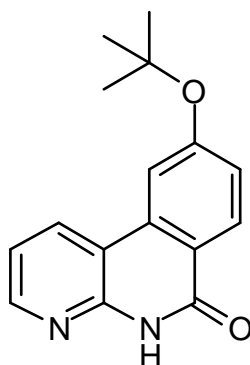
(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-il)-amida de ácido naftalen-2-sulfónico (89)

10

9-Amino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (15 mg, 0.07 mmoles), cloruro de 2-naftilsulfonilo (24 mg, 0.11 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.04 mL, 0.21 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **88** (5 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 402, obs. = 402). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.89 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.47 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H).

15 **Ejemplo 90:**

20



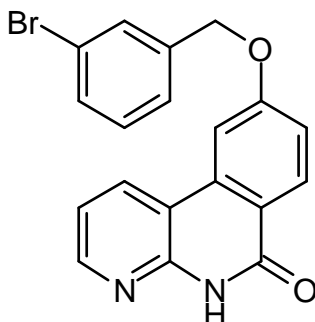
9-ter-Butoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (90)

25

9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.23 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (112 mg, 1.17 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante 15 minutos a 150 °C en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **89** (10 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 269, obs. = 269). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.91 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

**Ejemplo 91:**

30



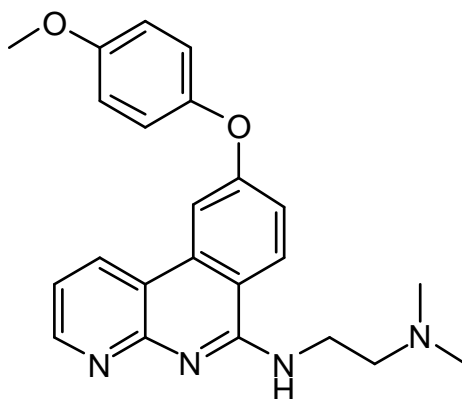
35

9-(3-Bromo-benciloxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (91)

5 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), alcohol 3-bromobencilico (105 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en DMF (1 mL), y se agitaron durante 20 minutos a 150 °C en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **90** (2 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 381, obs. = 381). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.88 (s, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 5.38 (s, 2H).

**Ejemplo 92:**

10



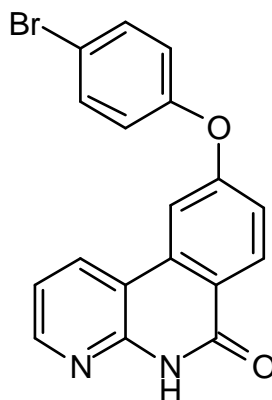
15

N'-[9-(4-Metoxi-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il]-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (92)

20 6-Cloro-9-(4-metoxi-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (21 mg, 0.06 mmoles) y N,N-dimetiletilenediamina (8 mg, 0.09 mmoles) se suspendieron en isopropanol (1 mL), y se agitaron durante 4 h a 100 °C. La solución de reacción cruda se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal TFA al disolver en MeOH, la adición de TFA, y concentración en el Genevac para proporcionar **91** (8 mg, 25 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 389, obs. = 389). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.23 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.95 (s, 6H).

25 **Ejemplo 93:**

30

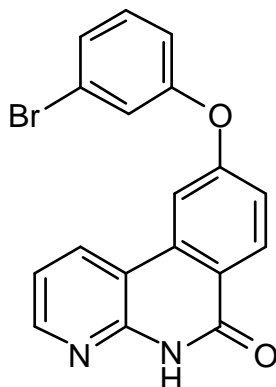
9-(4-Bromo-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (93)

35 9-Fluoro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 4-bromofenol (97 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en dimetilacetamida (2 mL), y se agitaron durante 30 minutos a 200 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **92** (2 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS

(M+H = 367, obs. = 367).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, d6-DMSO) :  $\delta$  12.02 (s, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (d, 2H).

**Ejemplo 94:**

5



10

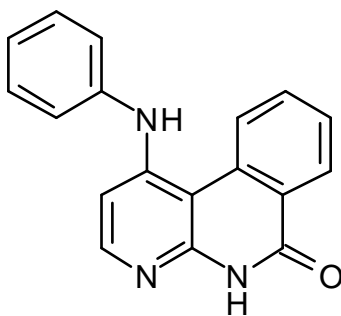
9-(3-Bromo-fenoxi)-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (94)

15

9-Fluoro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.19 mmoles), 3-bromofenol (97 mg, 0.56 mmoles), y carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmoles) se suspendieron en dimetilacetamida (2 mL), y se agitaron durante 30 minutos a 200 °C en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **93** (2 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 367, obs. = 367).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, d6-DMSO) :  $\delta$  12.01 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (m, 1H).

**Ejemplo 95:**

20



25

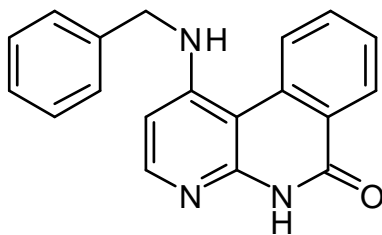
1-Fenilamino-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (95)

30

1-Cloro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), anilina (40 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se dividió entre H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se suspendió en MeOH. 2M HCl / éter fue añadido y la mezcla resultante fue filtrada. El precipitado (sales de Pd) se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2 M HCl / éter, y concentración en el Genevac para proporcionar **94** (8 mg, 11 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 288, obs. = 288).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, d6-DMSO) :  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.80 (dt, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.97 (d, 1H).

35

**Ejemplo 96:**



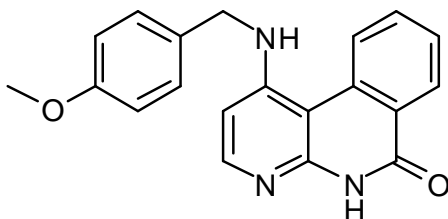
5

1-Benzilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (96)

10 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), benzilamina (46 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se dividió entre H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se suspendió en MeOH. 2M HCl / éter fue añadido y la mezcla resultante fue filtrada. El precipitado (sales de Pd) se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró para proporcionar **95** (35 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 302, obs. = 302). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 8.86 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.73 (d, 2H).

15

**Ejemplo 97:**



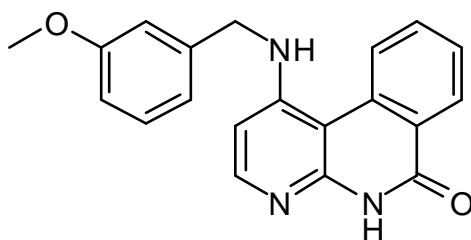
20

1-(4-Metoxi-benzilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (97)

25 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-metoxibenzilamina (60 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se dividió entre H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se suspendió en MeOH. 2M HCl / éter fue añadido y la mezcla resultante fue filtrada. El precipitado (sales de Pd) se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **06** (15 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9.02 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.73 (s, 3H).

30

**Ejemplo 98:**



35

1-(3-Metoxi-benzilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (98)

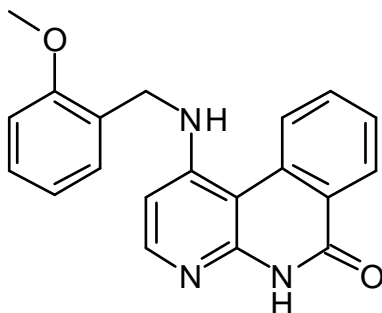
40 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.22 mmoles), 3-metoxibenzilamina (48 mg, 0.35 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-

40



butóxido de sodio (67 mg, 0.69 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se dividió entre H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se suspendió en MeOH. 2M HCl / éter fue añadido y la mezcla resultante fue filtrada. El precipitado (sales de Pd) se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2 M HCl, y evaporación. El precipitado resultante fue triturado a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **97** (10 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.10 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.76 (d, 2H), 3.72 (s, 3H).

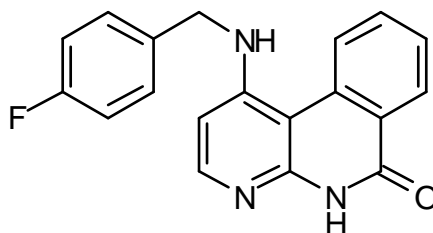
10 **Ejemplo 99:**



15 1-(2-Metoxi-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (99)

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.22 mmoles), 2-metoxibencilamina (48 mg, 0.35 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *tert*-butóxido de sodio (67 mg, 0.69 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se dividió entre H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se suspendió en MeOH. 2M HCl / éter fue añadido y la mezcla resultante fue filtrada. El precipitado (sales de Pd) se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2 M HCl, y evaporación. El precipitado resultante fue triturado a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **98** (20 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.08 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (dt, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.93 (s, 3H).

25 **Ejemplo 100:**



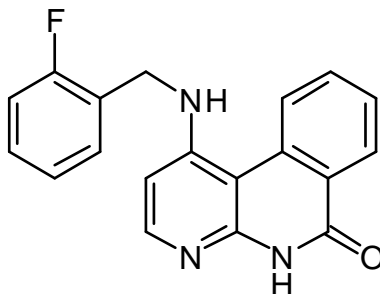
30 1-(4-Fluoro-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (100)

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.22 mmoles), 4-fluorobencilamina (43 mg, 0.35 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *tert*-butóxido de sodio (67 mg, 0.69 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se dividió entre H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se suspendió en MeOH. 2M HCl / éter fue añadido y la mezcla resultante fue filtrada. El precipitado (sales de Pd) se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2 M HCl, y evaporación. El precipitado resultante fue triturado a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **99** (13 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 320, obs. = 320). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.88 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.71 (d, 1H),

4.72 (d, 2H).

**Ejemplo 101:**

5



1-(4-Fluoro-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (101)

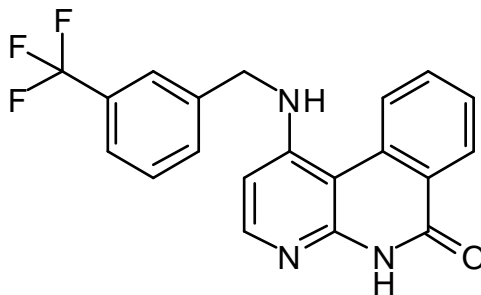
10 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.22 mmoles), 2-fluorobencilamina (43 mg, 0.35 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (67 mg, 0.69 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se dividió entre H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se suspendió en MeOH. 2M HCl / éter fue añadido y la mezcla resultante fue filtrada. El precipitado (sales de Pd) se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2 M HCl, y evaporación. El precipitado resultante fue triturado a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **100** (28 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 320, obs. = 320). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.04 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.95 (dt, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (dt, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.81 (d, 2H).

15

20

**Ejemplo 102:**

25



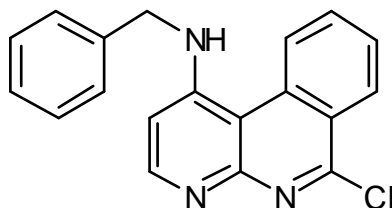
1-(3-Trifluorometil-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (102)

30 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.22 mmoles), 3-trifluorometilbencilamina (61 mg, 0.35 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (7 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (67 mg, 0.69 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se dividió entre H<sub>2</sub>O / EtOAc, y fue filtrada. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se suspendió en MeOH. 2M HCl / éter fue añadido y la mezcla resultante fue filtrada. El precipitado (sales de Pd) se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2M HCl / éter, y concentración en el Genevac para proporcionar **101** (9 mg, 13 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 370, obs. = 370). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 4.88 (d, 2H).

35

**Ejemplo 103:**

40



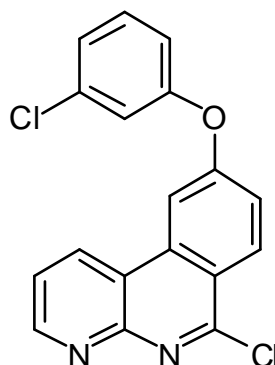
5

**Bencil-(6-cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-amina (103)**

10 1-Bencilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (18 mg, 0.06 mmoles) se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituró con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó al vacío para proporcionar **102** (8 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS ( $\text{M}+\text{H} = 320$ , obs. = 320).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  9.71 (s, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.90 (d, 2H).

**Ejemplo 104:**

15



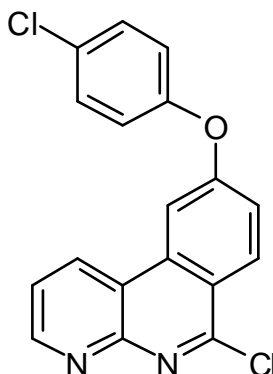
20

**6-Chloro-9-(3-cloro-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (104)**

25 9-(3-Cloro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (36 mg, 0.11 mmoles) se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituró con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó al vacío para proporcionar **103** (36 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS ( $\text{M}+\text{H} = 341$ , obs. = 341).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  9.28 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.21 (m, 1H).

**Ejemplo 105:**

30



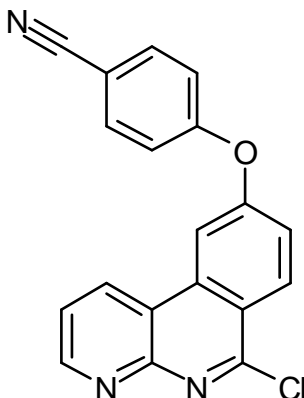
35

**6-Chloro-9-(4-cloro-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (105)**

5 9-(4-Cloro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (47 mg, 0.15 mmoles) se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituró con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó al vacío para proporcionar **104** (43 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 341, obs. = 341).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9.25 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.29 (d, 2H).

**Ejemplo 106:**

10

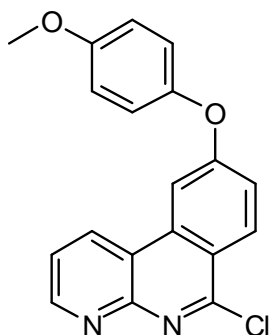


15 6-Cloro-9-(4-ciano-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (106)

20 9-(4-Ciano-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (37 mg, 0.12 mmoles) se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituró con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó al vacío para proporcionar **105** (28 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9.29 (dd, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38 (d, 2H).

**Ejemplo 107:**

25

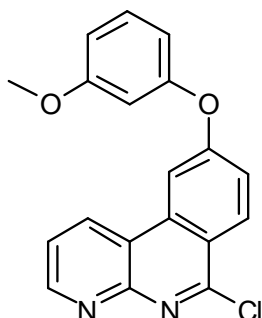


6-Cloro-9-(4-metoxi-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (107)

30 9-(4-Metoxi-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (18 mg, 0.06 mmoles) se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituró con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó al vacío para proporcionar **106** (13 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 337, obs. = 337).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9.16 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 3.81 (s, 3H).

35 **Ejemplo 108:**

5

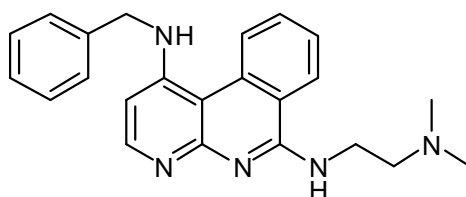


6-Cloro-9-(3-metoxi-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (108)

10

9-(3-Metoxi-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (18 mg, 0.06 mmoles) se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituroó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó al vacío para proporcionar **107** (13 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 337, obs. = 337).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9.22 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H).

15 **Ejemplo 109:**



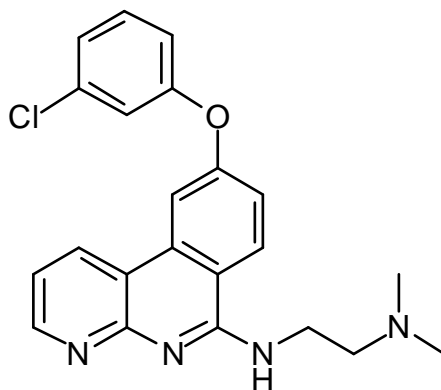
20 N-1-Bencil-N-6--(2-dimetilamino-etil)-benzo[c][1,8]naftiridin-1,6-diamina (109)

25

Bencil-(6-cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-amina (5 mg, 0.02 mmoles), y N,N-dimetiletan-1,2-diamina (4 mg, 0.05 mmoles) se disolvieron en isopropanol (2 mL), y se agitaron durante la noche a 110 °C. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal TFA al disolver en MeOH, la adición de TFA, y concentración en el Genevac para proporcionar **108** (3 mg, 27 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 372, obs. = 372).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9.19 (t, 1H), 9.12 (t, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.81 (d, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 6H).

**Ejemplo 110:**

30



35

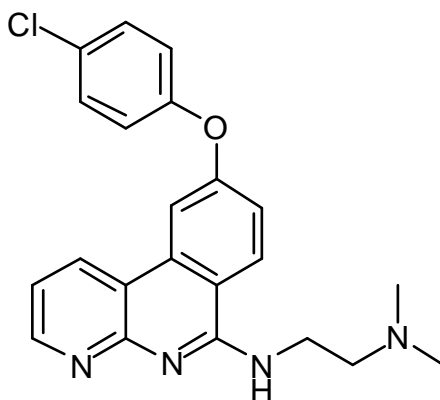
N'-[9-(3-Cloro-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il]-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (110)

5 6-Cloro-9-(3-cloro-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (25 mg, 0.07 mmoles), y N,N-dimetiletan-1,2-diamina (19 mg, 0.22 mmoles) se disolvieron en isopropanol (2 mL), y se agitaron durante la noche a 110 °C. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal TFA al disolver en MeOH, la adición de TFA, y concentración en el Genevac para proporcionar **109** (39 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 393, obs. = 393). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.48 (s, 1H), 9.82 (t, 1H), 9.43 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.92 (s, 6H).

**Ejemplo 111:**

10

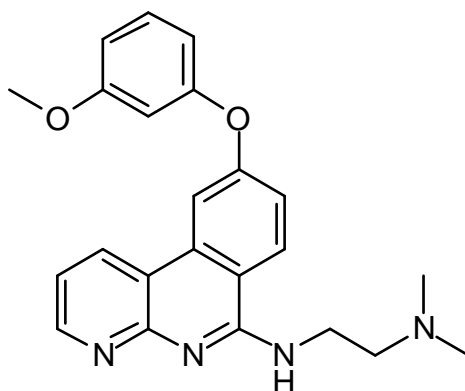
15

N'-[9-(4-Cloro-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il]-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (111)

20 6-Cloro-9-(4-cloro-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (25 mg, 0.07 mmoles), y N,N-dimetiletan-1,2-diamina (19 mg, 0.22 mmoles) se disolvieron en isopropanol (2 mL), y se agitaron durante la noche a 110 °C. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal TFA al disolver en MeOH, la adición de TFA, y concentración en el Genevac para proporcionar **110** (25 mg, 55 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 393, obs. = 393). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.38 (s, 1H), 9.72 (t, 1H), 9.43 (dd, 1H), 8.76 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.91 (s, 6H).

25 **Ejemplo 112:**

30

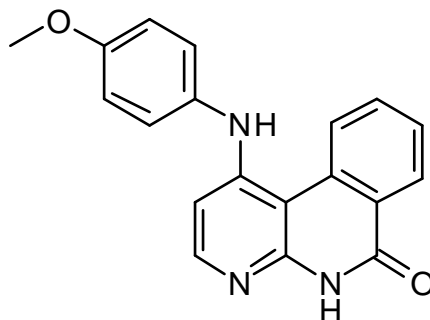
N'-[9-(3-Metoxi-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il]-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (112)

35 6-Cloro-9-(3-metoxi-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (10 mg, 0.03 mmoles), y N,N-dimetiletan-1,2-diamina (8 mg, 0.09 mmoles) se disolvieron en isopropanol (2 mL), y se agitaron durante la noche a 110 °C. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal TFA al disolver en MeOH, la adición de TFA, y concentración en el Genevac para proporcionar **111** (18 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS

(M+H = 389, obs. = 389).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  10.40 (s, 1H), 9.73 (t, 1H), 9.42 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 2.90 (s, 6H).

**Ejemplo 113:**

5



10

1-(4-Metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (113)

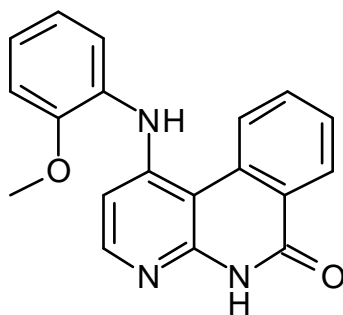
1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-metoxianilina (53 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró, se diluyó con MeOH / 2M HCl / éter, y fue filtrada. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2M HCl / éter, y concentración en el Genevac para proporcionar **112** (16 mg, 21 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 318, obs. = 318).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  10.02 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 3.78 (s, 3H).

15

20

**Ejemplo 114:**

25



1-(2-Metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (114)

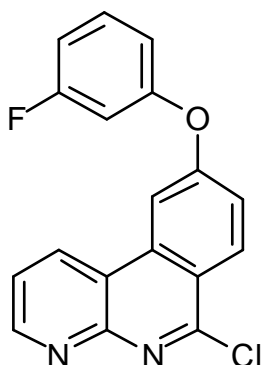
1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 2-metoxianilina (53 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró, se diluyó con MeOH / 2M HCl / éter, y fue filtrada. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2M HCl / éter, y concentración en el Genevac para proporcionar **113** (38 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS (M+H = 318, obs. = 318).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9.71 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.83 (s, 3H).

30

35

**Ejemplo 115:**

5



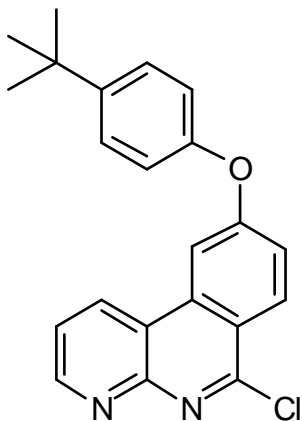
6-Cloro-9-(3-fluoro-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (115)

10

9-(3-Fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (40 mg, 0.13 mmoles) se suspendió en POCl<sub>3</sub> (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituroó con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **114** (38 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 325, obs. = 325). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9.26 (dd, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H).

**Ejemplo 116:**

15



20

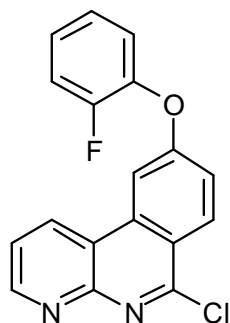
6-Cloro-9-(4-ter-butil-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (116)

25

9-(4-ter-Butil-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (25 mg, 0.07 mmoles) se suspendió en POCl<sub>3</sub> (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituroó con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **115** (24 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 363, obs. = 363). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9.25 (dd, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 1.30 (s, 9H).

**Ejemplo 117:**

30



35

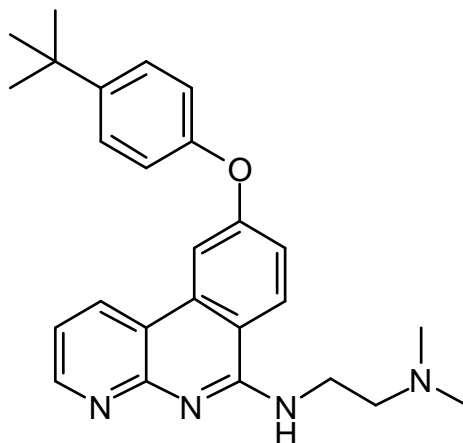


6-Cloro-9-(2-fluoro-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (117)

5 9-(2-Fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (15 mg, 0.05 mmoles) se suspendió en POCl<sub>3</sub> (2 mL), y se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituró con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **116** (11 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 325, obs. = 325). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9.23 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.48 (m, 5H).

**Ejemplo 118:**

10



15

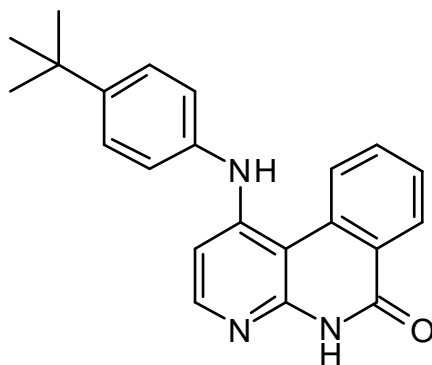
N'-[9-(4-ter-Butil-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il]-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (118)

20 6-Cloro-9-(4-ter-butyl-fenoxi)-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.04 mmoles), y N,N-dimetiletan-1,2-diamina (11 mg, 0.12 mmoles) se disolvieron en isopropanol (2 mL), y se agitaron durante la noche a 110 °C. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal TFA al disolver en MeOH, la adición de TFA, y concentración en el Genevac para proporcionar **117** (5 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 415, obs. = 415). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9.78 (t, 1H), 9.43 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.32 (s, 9H).

25

**Ejemplo 119:**

30

1-(4-ter-Butil-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (119)

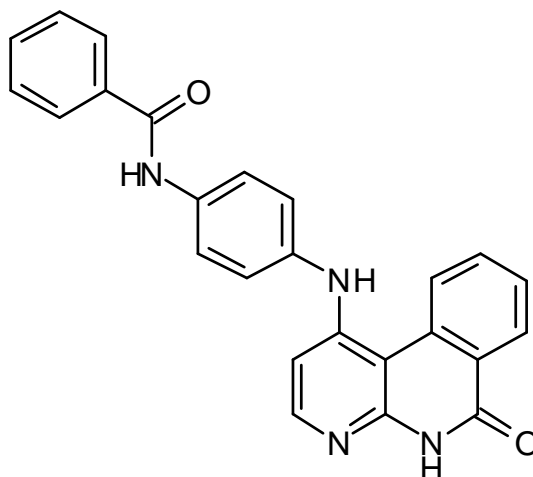
35 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-ter-butylanilina (65 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró, se diluyó con MeOH / 2M HCl / éter, y fue filtrada. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de

2M HCl / éter, y concentración en el Genevac para proporcionar **118** (7 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 344, obs. = 344).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, d6-DMSO) :  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 1.25 (s, 9H).

**Ejemplo 120:**

5

10



N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (**120**)

15

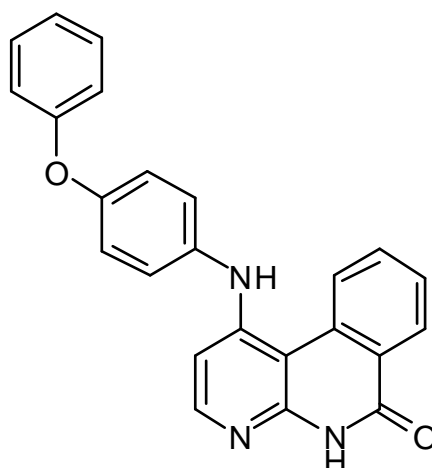
20

1-Cloro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4'-aminobenzanilida (92 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró, se diluyó con MeOH / 2M HCl / éter, y fue filtrada. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2M HCl / éter, y concentración en el Genevac para proporcionar **119** (22 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 407, obs. = 407).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, d6-DMSO) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.26 (d, 2H), 6.93 (d, 1H).

**Ejemplo 121:**

25

30



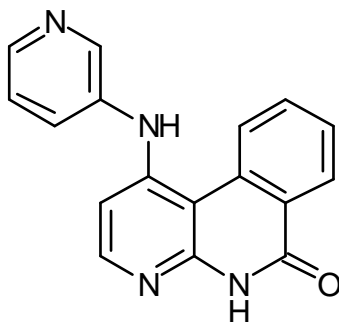
1-(4-Fenoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (**121**)

35

1-Cloro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-fenoxianilina (80 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró, se diluyó con MeOH / 2M HCl / éter, y fue filtrada. El producto crudo se purificó

directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2M HCl / éter, y concentración en el Genevac para proporcionar **120** (45 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 380, obs. = 380). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.20 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.15 (m, 5H), 6.92 (d, 1H).

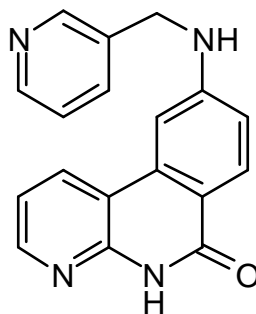
5 **Ejemplo 122:**



10 1-(3-Piridin-3-ilamino)-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (**122**)

15 1-Cloro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 3-aminopiridina (41 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró, se diluyó con MeOH / 2M HCl / éter, y fue filtrada. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en MeOH, la adición de 2M HCl / éter, y concentración en el Genevac para proporcionar **121** (14 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 289, obs. = 289). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.13 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.36 (m, 3H), 8.08 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.23 (d, 1H).

20 **Ejemplo 123:**

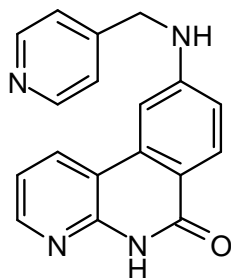


25 9-[(3-Piridin-3-ilmetil)-amino]-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (**123**)

30 9-Cloro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 1-piridin-3-ilmetanamina (47 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de una membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **122** (8 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.50 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.41 (dt, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.55 (d, 2H).

35 **Ejemplo 124:**

5



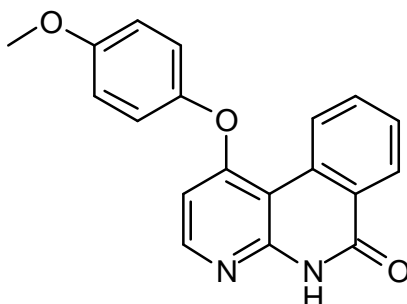
9-[(4-piridin-2-ilmetil)-amino]-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (124)

10

9-Cloro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 1-piridin-4-ilmetanamina (47 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de una membrana, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **124** (10 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.50 (s, 1H), 8.52 (m, 3H), 8.41 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.58 (d, 2H).

15 **Ejemplo 125:**

20



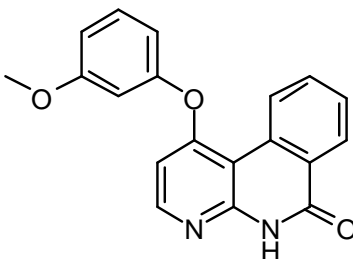
1-(4-Metoxi-fenoxi)-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (125)

25

1-Cloro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 4-metoxifenol (48 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **124** (3 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 319, obs. = 319). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.11 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 3.80 (s, 3H).

30 **Ejemplo 126:**

35

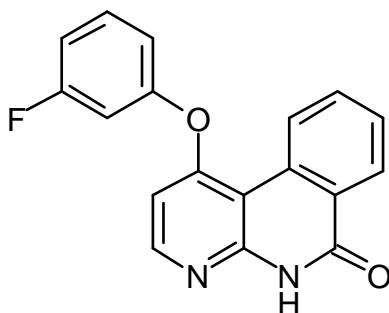


1-(3-Metoxi-fenoxi)-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (126)

5 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 3-metoxifenol (48 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **125** (4 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 319, obs. = 319). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.14 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.79 (s, 3H).

**Ejemplo 127:**

10

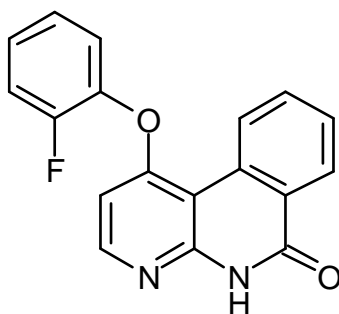


15 1-(3-Fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (127)

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 3-fluorofenol (44 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **126** (4 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 307, obs. = 307). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.17 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.36 (dt, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.64 (d, 1H).

**Ejemplo 128:**

25

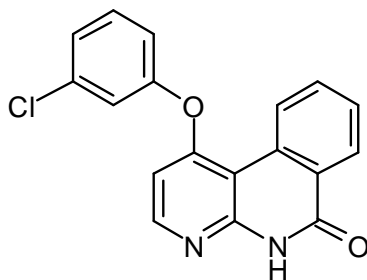


30 1-(2-Fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (128)

35 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 2-fluorofenol (44 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **127** (2 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 307, obs. = 307). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.18 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 2H).

**Ejemplo 129:**

5



1-(3-Cloro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (129)

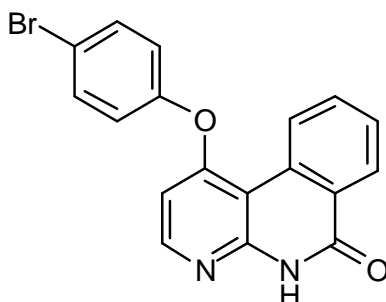
10

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 3-clorofenol (50 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **128** (5 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 323, obs. = 323). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.18 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H).

15

**Ejemplo 130:**

20



1-(4-Bromo-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (130)

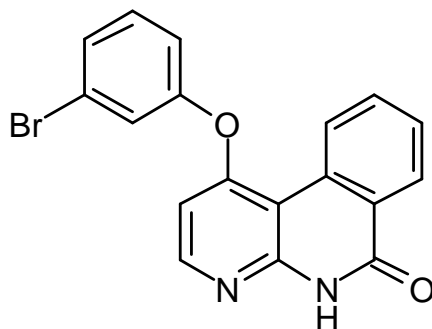
25

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 4-bromofenol (68 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **129** (5 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 367, obs. = 367). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.17 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 6.60 (d, 1H).

30

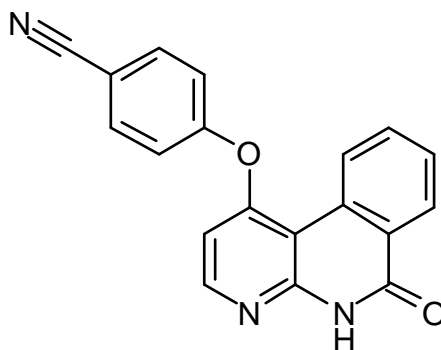
**Ejemplo 131:**

35

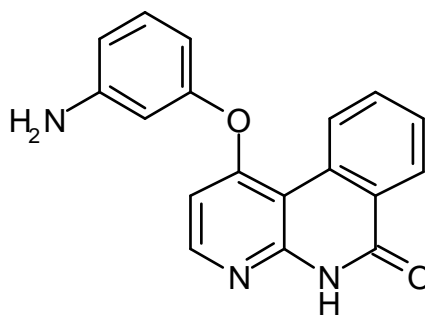


1-(3-Bromo-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (131)

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 3-bromofenol (68 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **130** (5 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 367, obs. = 367). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.15 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H).

**Ejemplo 132:**1-(4-Ciano-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (132)

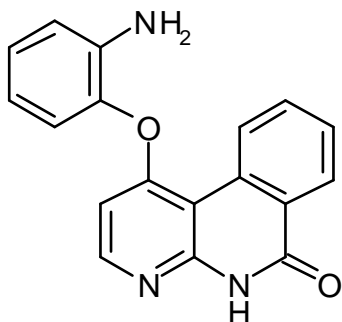
1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 4-cianofenol (47 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **131** (5 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 314, obs. = 314). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.23 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.85 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 6.74 (d, 1H).

**Ejemplo 133:**1-(3-Amino-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (133)

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 3-aminofenol (43 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se filtró a través de una membrana. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **132** (3 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 304, obs. = 304). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.09 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.39 (m, 2H), 5.54 (s, 2H).

**Ejemplo 134:**

5



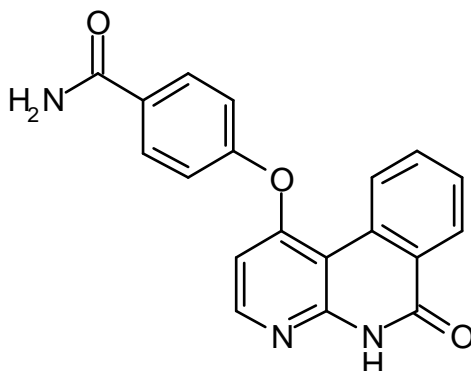
1-(2-Amino-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (134)

10

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 2-aminofenol (43 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se filtró a través de una membrana. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **133** (5 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 304, obs. = 304). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 11.72 (s, 1H), 9.68 (s, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.78 (t, 1H), 6.48 (d, 1H).

15 **Ejemplo 135:**

20



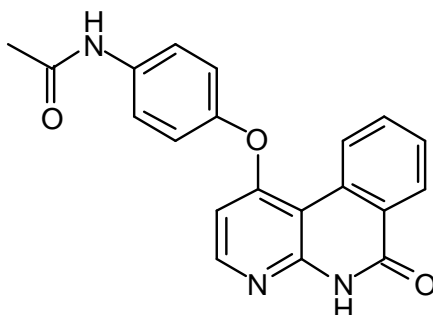
4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxy)-benzamida (135)

25

1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 4-hidroxibenzamida (54 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se filtró a través de una membrana. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **134** (2 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.18 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.88 (dt, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.63 (d, 1H).

30 **Ejemplo 136:**

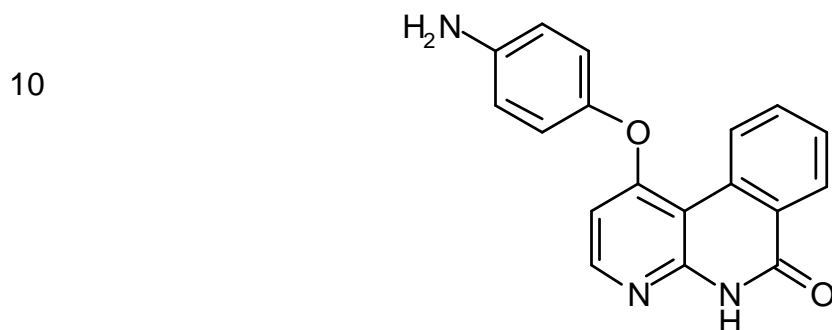
35



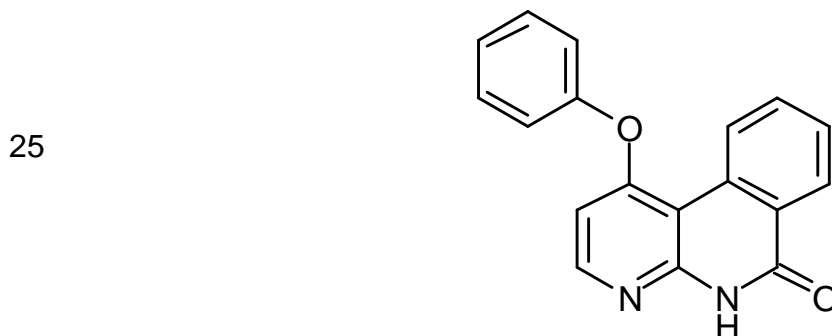


N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-acetamida (136)

5 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), N-(4-hidroxifenil)acetamida (59 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se filtró a través de una membrana. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **135** (3 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 346, obs. = 346). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.14 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 2.09 (s, 3H).

**Ejemplo 137:**15 1-(4-Amino-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (137)

20 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30 mg, 0.13 mmoles), 4-(bencilamino)fenol (78 mg, 0.39 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se filtró a través de una membrana. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **136** (8 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 304, obs. = 304). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.06 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.70 (m, 3H), 6.48 (d, 1H), 6.42 (s, 2H).

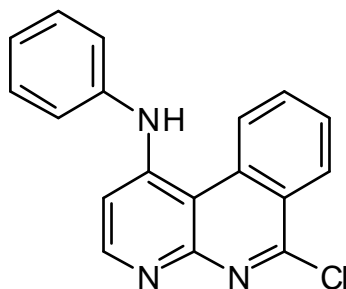
**Ejemplo 138:**1-Fenoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (138)

30 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (80 mg, 0.35 mmoles), y fenóxido de litio (1 mL, 1.04 mmoles, solución 1M en THF) se suspendieron en DMAC (2 mL), y se agitaron durante 4 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **137** (22 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 289, obs. = 289). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 12.12 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.88 (td, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 6.55 (d, 1H).

35

**Ejemplo 139:**

5



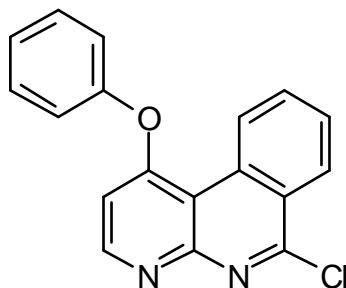
6-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-fenil-amina (139)

10

1-Fenilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (240 mg, 0.84 mmoles) se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (4 mL), y se agitó durante la noche a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituró con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó al vacío para proporcionar **138** (250 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS ( $\text{M}+\text{H} = 306$ , obs. = 306).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  9.18 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.19 (dt, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.92 (s, 1H).

**Ejemplo 140:**

15



20

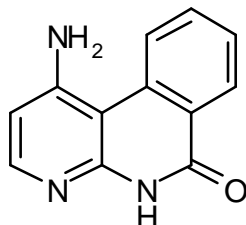
6-Cloro-1-fenoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (140)

25

1-Fenoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (17 mg, 0.06 mmoles) se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (2 mL), y se agitó durante la noche a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . La solución de reacción se concentró, y el material resultante se trituró con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó al vacío para proporcionar **139** (17 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS ( $\text{M}+\text{H} = 307$ , obs. = 307).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  9.51 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.16 (dt, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 6.99 (d, 1H).

**Ejemplo 141:**

30



1-Amino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (141)

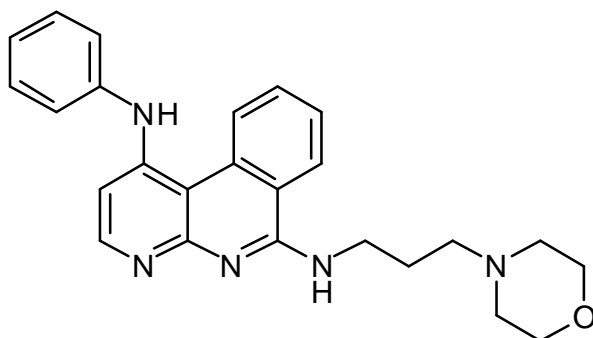
35

1-Bencilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (170 mg, 0.51 mmoles) se disolvió en TFA (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró, y el producto se trituró en MeOH. El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **140** (130 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS ( $\text{M}+\text{H} = 212$ , obs. = 212).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta$  8.48 (d,

1H), 8.34 (dd, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.88 (dt, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.76 (d, 1H).

**Ejemplo 142:**

5

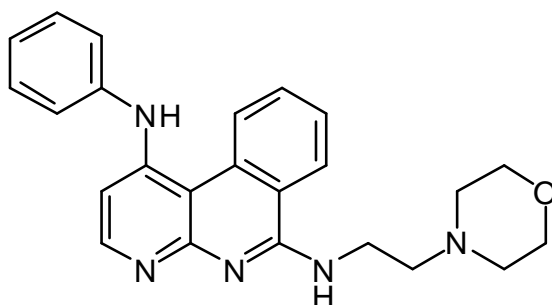


N'6'-(3-Morfolin-4-il-propil)-N'1'-fenil-benzo[c][1,8]naftiridin-1,6-diamina (142)

10 (6-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-fenil-amina (25 mg, 0.08 mmoles) y N-(3-aminopropil)morfolina (18 mg, 0.12 mmoles) se disolvieron en iPrOH (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de una membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en HCl metanólico, y concentración en el Genevac para proporcionar **141** (5 mg, 12 % de  
15 rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 414, obs. = 414). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.32 (s, 1H), 9.31 (t, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.86 (d, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.22 (m, 2H).

**Ejemplo 143:**

20

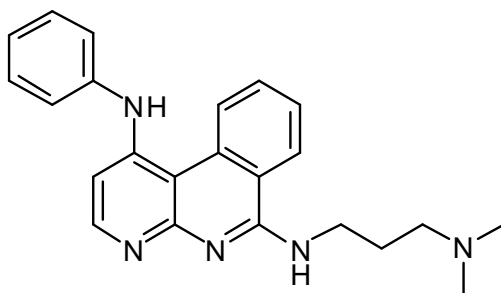


N'6'-(2-Morfolin-4-il-etil)-N'1'-fenil-benzo[c][1,8]naftiridin-1,6-diamina (143)

25 (6-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-fenil-amina (25 mg, 0.08 mmoles) y 4-(2-aminoetil)morfolina (16 mg, 0.12 mmoles) se disolvieron en iPrOH (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de una membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en HCl metanólico, y concentración en el Genevac para proporcionar **142** (4 mg, 10 % de  
30 rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 400, obs. = 400). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.37 (s, 1H), 9.45 (t, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.06 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.42 (m, 2H).

**Ejemplo 144:**

35

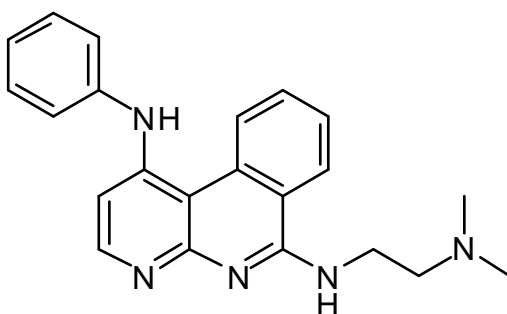


N'6'-(3-Dimetilamino-propil)-N'1'-fenil-benzo[c][1,8]naftiridin-1,6-diamina (144)

5 (6-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-fenil-amina (25 mg, 0.08 mmoles) y N,N-dimetil-1,3-propandiamina (12 mg, 0.12 mmoles) se disolvieron en iPrOH (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de una membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en HCl metanólico, y concentración en el Genevac para proporcionar **143** (6 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 372, obs. = 372). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.57 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.38 (t, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.18 (m, 2H).

**Ejemplo 145:**

10

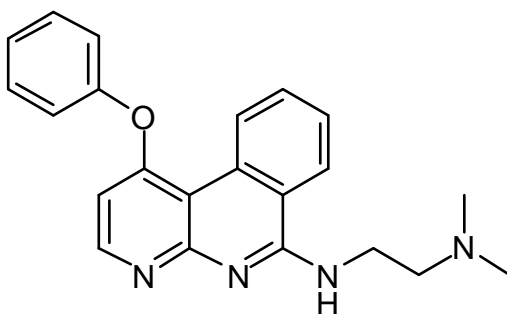


15

N'6'-(2-Dimetilamino-etil)-N'1'-fenil-benzo[c][1,8]naftiridin-1,6-diamina (145)

20 (6-Cloro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-fenil-amina (25 mg, 0.08 mmoles) y N,N-dimeteilenediamina (11 mg, 0.12 mmoles) se disolvieron en iPrOH (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de una membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en HCl metanólico, y concentración en el Genevac para proporcionar **144** (9 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 358, obs. = 358). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 10.60 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.55 (t, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.91 (s, 6H).

25

**Ejemplo 146:**

30

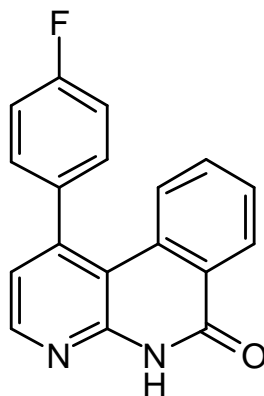
N,N-Dimetil-N'-(1-fenoxi-benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-etan-1,2-diamina (146)

35 6-Cloro-1-fenoxi-benzo[c][1,8]naftiridina (15 mg, 0.05 mmoles) y N,N-dimeteilenediamina (6 mg, 0.07 mmoles) se disolvieron en iPrOH (1.5 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de una membrana, y se purificó vía prep-LC-MS. El producto purificado se convirtió en la sal HCl al disolver en HCl metanólico, y concentración en el Genevac para proporcionar **145** (2 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 359, obs. = 359). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) : δ 9.68 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.96 (s, 6H).

**Ejemplo 147:**

40

5



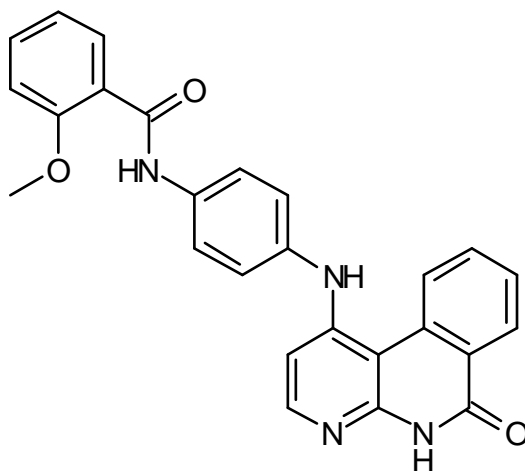
1-(4-Fluoro-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (147)

10 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (100 mg, 0.43 mmoles), 4-fluorofenilborónico (121 mg, 0.87 mmoles), acetato de paladio (II) (5 mg, 0.02 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (18 mg, 0.04 mmoles), y carbonato de potasio (180 mg, 1.3 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, y se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc. El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **146** (20 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 291, obs. = 291). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.15 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.56 (dt, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (d, 1H).

15

**Ejemplo 148:**

20



25

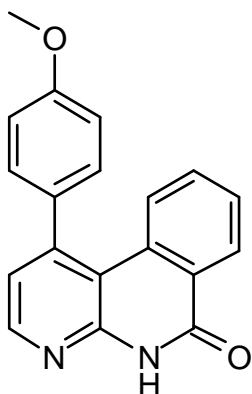
2-Metoxi-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (148)

30 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), N-(4-aminofenil)-2-metoxibenzamida (105 mg, 0.43 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10 mg, 0.02 mmoles), y *ter*-butóxido de sodio (63 mg, 0.65 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, y se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se secó al vacío para proporcionar **147** (36 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 437, obs. = 437). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.81 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.91 (s, 3H).

35

**Ejemplo 149:**

5



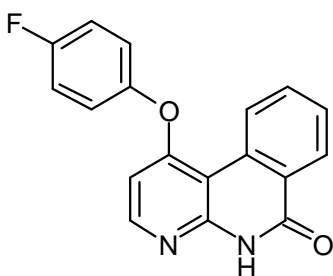
1-(4-Metoxi-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (149)

- 10 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-metoxifenilborónico (49 mg, 0.33 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.01 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (9 mg, 0.02 mmoles), y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, y luego se diluyó con H<sub>2</sub>O / MeOH. El precipitado resultante se filtró, se trituro con MeOH, se filtró de nuevo, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **148** (20 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.10 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.86 (s, 3H).

15

**Ejemplo 150:**

20



1-(4-Fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (150)

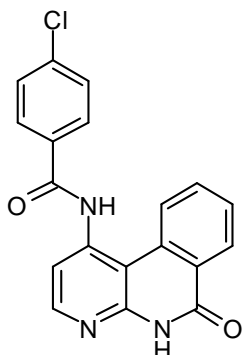
- 25 1-Cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (50 mg, 0.22 mmoles), 4-fluorofenol (73 mg, 0.65 mmoles), y carbonato de potasio (150 mg, 1.08 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y el precipitado resultante se filtró. El precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **149** (14 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 307, obs. = 307). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.15 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.40 (m, 4H), 6.52 (d, 1H).

25

**Ejemplo 151:**

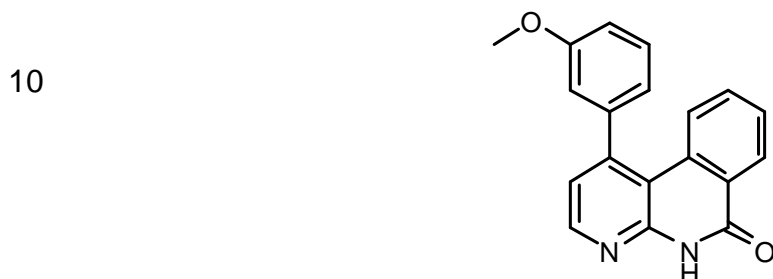
30

35

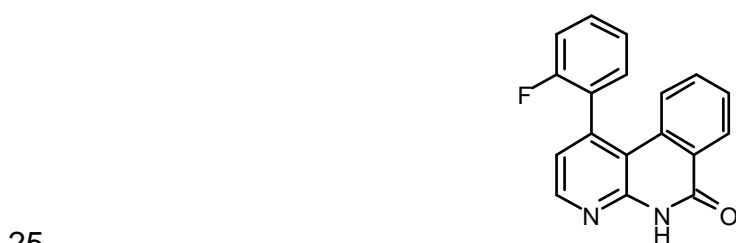


4-Cloro-N-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-benzamida (151)

- 5 1-Amino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (25 mg, 0.12 mmoles), ácido 4-clorobenzoico (23 mg, 0.15 mmoles), DIEA (0.06 mL, 0.36 mmoles), y BOP-Cl (60 mg, 0.24 mmoles) se suspendieron en DCM y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se acidificó con 1M HCl, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con DCM, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **150** (3 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 350, obs. = 350). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 8.45 (d, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.69 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 6.81 (d, 1H).

**Ejemplo 152**1-(3-Metoxi-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (152)

- 15 Compuesto **83** (50 mg, 0.22 mmoles), ácido 3-metoxifenilborónico (49 mg, 0.33 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.01 mmoles), S-Phos (9 mg, 0.02 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 mg, 0.65 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó directamente vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 85 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **152** (11 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303).

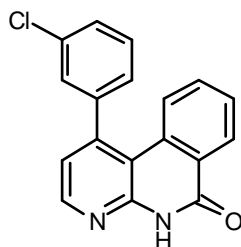
**Ejemplo 153**1-(2-Fluoro-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (153)

- 30 Compuesto **83** (50 mg, 0.22 mmoles), ácido 2-fluorofenilborónico (46 mg, 0.33 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.01 mmoles), S-Phos (9 mg, 0.02 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 mg, 0.65 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con MeOH / DMSO, y fue filtrada. El filtrado se purificó vía prep-LC-MS. El producto se trituroó con MeOH, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **153** (6 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 291, obs. = 291).

**Ejemplo 154**

1-(4-Cloro-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (154)

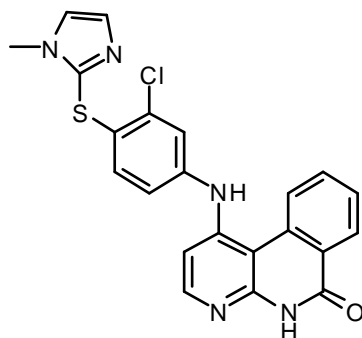
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 153 usando el Compuesto **83** (50 mg, 0.22 mmoles) y ácido 4-clorofenilborónico (44 mg, 0.33 mmoles) para proporcionar **154** (6 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 307, obs. = 307).

**5 Ejemplo 155**

10

1-(3-Cloro-fenil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (155)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 153 usando el Compuesto **83** (50 mg, 0.22 mmoles) y ácido 3-cloro-fenilborónico (44 mg, 0.33 mmoles) para proporcionar **155** (9 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 307, obs. = 307).

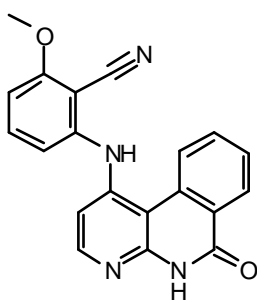
**15 Ejemplo 156**

20

1-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (156)

Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles), 3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamina (156 mg, 0.65 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmoles), X-Phos (21 mg, 0.04 mmoles), y KOH (97 mg, 1.73 mmoles) se suspendieron en alcohol ter-amílico (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **156** (4 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 434, obs. = 434).

25

**Ejemplo 157**

30

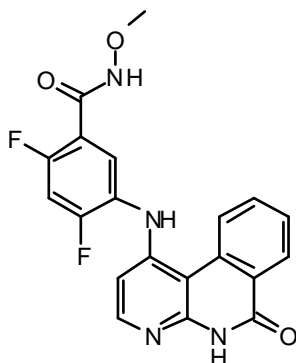
**35** 2-Metoxi-6-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-benzonitrilo (157)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 113 usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-amino-6-metoxi-benzonitrilo (77 mg, 0.52 mmoles) para proporcionar **157** (128 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 343, obs. = 343).

### Ejemplo 158

5



10

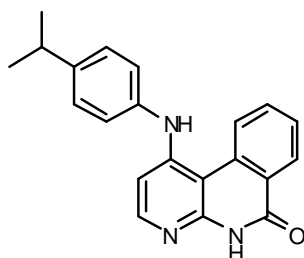
### 2,4-Difluoro-N-metoxi-5-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-benzamida (158)

15

Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles), 5-amino-2,4-difluoro-N-metoxi-benzamida (124 mg, 0.52 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmoles), X-Phos (21 mg, 0.04 mmoles), y NaOtBu (125 mg, 1.30 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en DCM para proporcionar **158** (5 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 397, obs. = 397).

### Ejemplo 159

20



25

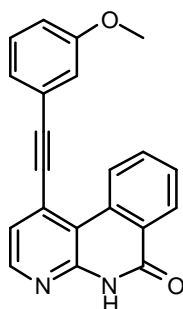
### 1-(4-Isopropil-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (159)

30

Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles), 1-(4-isopropil-fenil)-3-piperidin-4-il-urea (136 mg, 0.52 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmoles), X-Phos (21 mg, 0.04 mmoles), y KOH (73 mg, 1.30 mmoles) se suspendieron en alcohol ter-amílico (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **159** (40 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 330, obs. = 330).

### Ejemplo 160

35

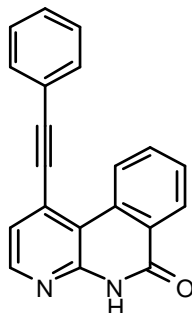


1-(3-Metoxi-feniletinil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (160)

5 Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmoles), X-Phos (21 mg, 0.04 mmoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (424 mg, 1.30 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. 1-Etínil-3-metoxi-benceno (86 mg, 0.65 mmoles) se añadió después, y la solución resultante se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc /H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **160** (80 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (M+H = 327, obs. = 327).

**Ejemplo 161**

10

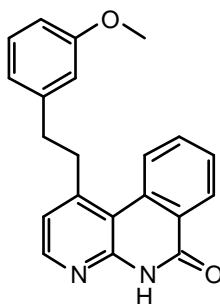


15 1-Feniletinil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (161)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **160** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y etinil benceno (66 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **161** (87 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (M+H = 297, obs. = 297).

**Ejemplo 162**

20



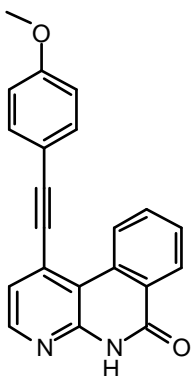
25

1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (162)

30 Compuesto **160** (45 mg, 0.14 mmoles), formiato de amonio (100 mg, 1.60 mmoles), y Pd/carbon (100 mg, 10% en peso, húmedo) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante 4 h at 70 °C. La mezcla de reacción se filtró, y se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 75 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **162** (14 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 331, obs. = 331).

**Ejemplo 163**

5



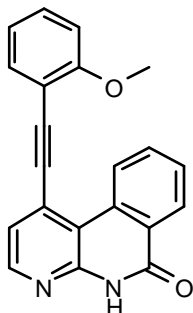
1-(4-Metoxi-feniletinil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (163)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 1-etinil-4-metoxi-benceno (86 mg, 0.65 mmoles) se añadió después, y la solución resultante se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar 163 (101 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 327, obs. = 327).

#### Ejemplo 164

15



20

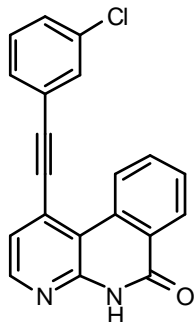
1-(2-Metoxi-feniletinil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (164)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 1-etinil-2-metoxi-benceno (86 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar 164 (101 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 327, obs. = 327).

25

#### Ejemplo 165

30



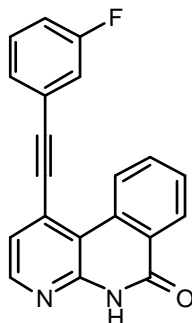
1-(3-Cloro-feniletinil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (165)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160

usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 1-etinil-3-cloro-benceno (88 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **165** (103 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 331, obs. = 331).

#### Ejemplo 166

5

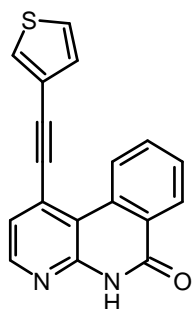


#### 10 1-(3-Fluoro-feniletinil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (166)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **160** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 1-etinil-3-fluoro-benceno (78 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **166** (96 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 315, obs. = 315).

#### Ejemplo 167

15

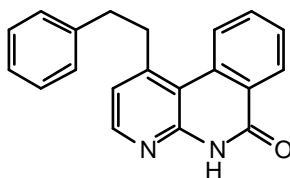


20

#### 1-Tiofen-3-iletinil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (167)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **160** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-etinil-tiofeno (70 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **167** (93 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303).

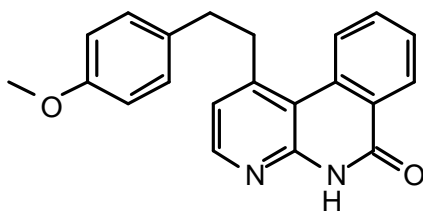
#### 25 Ejemplo 168



#### 30 1-Fenetil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (168)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **162** usando el Compuesto **161** (60 mg, 0.20 mmoles) para proporcionar **168** (48 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (M+H = 301, obs. = 301).

#### Ejemplo 169

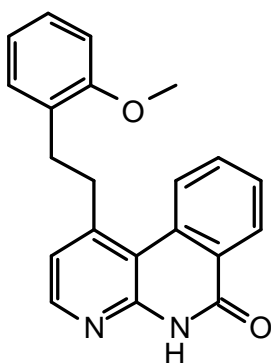


5

1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (169)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 162 usando el Compuesto 163 (70 mg, 0.21 mmoles) para proporcionar 169 (40 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 331, obs. = 331).

10 **Ejemplo 170**

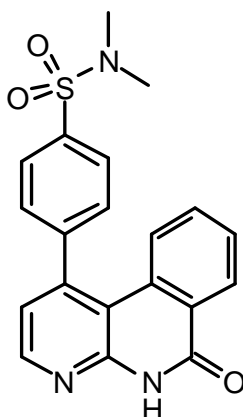


15

1-[2-(2-Metoxi-fenil)-etil]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (170)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 162 usando el Compuesto 164 (70 mg, 0.21 mmoles) para proporcionar 170 (27 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 331, obs. = 331).

**Ejemplo 171**



25

30

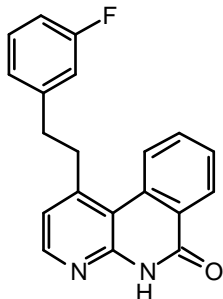
N,N-Dimetil-4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-bencensulfonamida (171)

Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles), ácido 4-(N,N-dimetilsulfonamidofenil)borónico (198 mg, 0.87 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmoles), S-Phos (18 mg, 0.04 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (299 mg, 2.17 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con

H<sub>2</sub>O / EtOAc. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se secó al vacío para proporcionar **171** (120 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (M+H = 380, obs. = 380).

#### Ejemplo 172

5

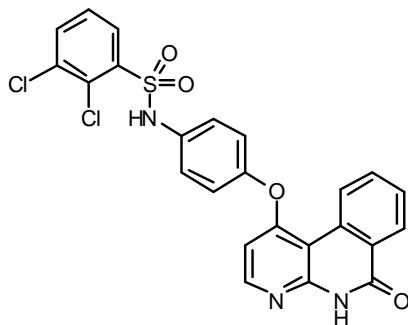


10 1-[2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (**172**)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **162** usando el Compuesto **166** (65 mg, 0.21 mmoles) para proporcionar **172** (4 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 319, obs. = 319).

#### Ejemplo 173

15



20

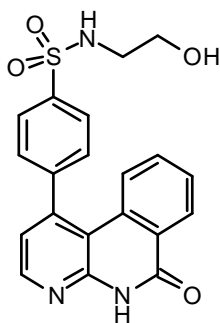
2,3-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (**173**)

25

Compuesto **137** (50 mg, 0.16 mmoles), cloruro de 2,3-dicloro-bencensulfonilo (45 mg, 0.18 mmoles), y Et<sub>3</sub>N (0.07 mL, 0.49 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 1M HCl, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 100 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **173** (14 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 512, obs. = 512).

#### Ejemplo 174

30

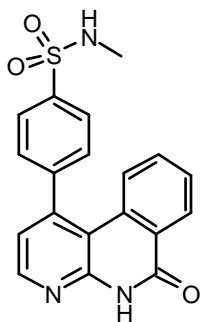


35 N-(2-Hidroxietil)-4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-bencensulfonamida (**174**)

- 5 Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles), ácido 4-(2-hidroxietilsulfamoil)fenilborónico (212 mg, 0.87 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmoles), S-Phos (18 mg, 0.04 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (299 mg, 2.17 mmoles) se disolvieron en dioxano / H<sub>2</sub>O (2.2 mL, 10 / 1, v / v), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El material resultante se trituró con MeOH, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar **174** (6 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (M+H = 396, obs. = 396).

#### Ejemplo 175

10

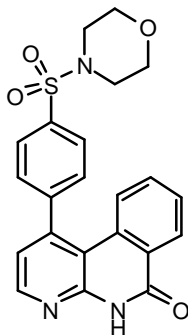


- 15 N-Metil-4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-bencensulfonamida (175)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **171** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y ácido 4-(N-metilsulfonamidofenil)borónico (187 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar **175** (83 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (M+H = 366, obs. = 366).

#### Ejemplo 176

20



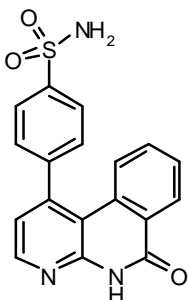
25

- 1-[4-(Morfolin-4-sulfonil)-fenil]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (176)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **171** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-(4-boronobencensulfonil)morfolina (235 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar **176** (145 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (M+H = 422, obs. = 422).

- 30 **Ejemplo 177**

35

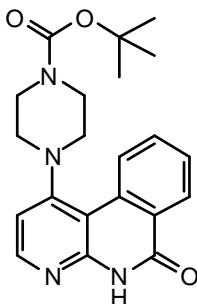


4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-bencensulfonamida (177)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 171 usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y ácido 4-(aminosulfonyl)bencenborónico (174 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar **177** (2 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (M+H = 352, obs. = 352).

**5 Ejemplo 178**

10

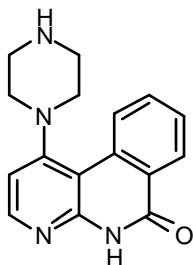
Éster ter-butílico de ácido 4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-piperazin-1-carboxílico (178)

15

Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles), 1-Boc-piperazina (161 mg, 0.87 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmoles), X-Phos (21 mg, 0.04 mmoles), y NaOtBu (167 mg, 1.73 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 50 a 100 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **178** (70 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 381, obs. = 381).

**Ejemplo 179**

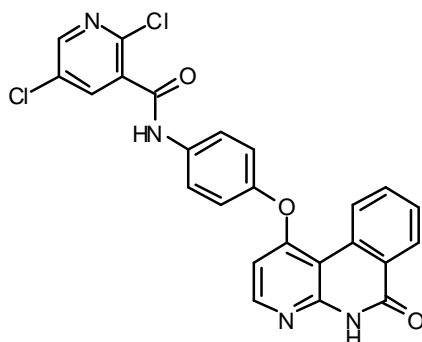
20

1-Piperazin-1-il-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (179)

Compuesto **178** (70 mg, 0.18 mmoles) se disolvió en 1.5 M HCl / MeOH (5 mL), y se agitó durante 4 h at 60 °C. La solución de reacción se concentró, y el precipitado resultante se secó al vacío para proporcionar **179** (60 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 281, obs. = 281).

**Ejemplo 180**

30



35

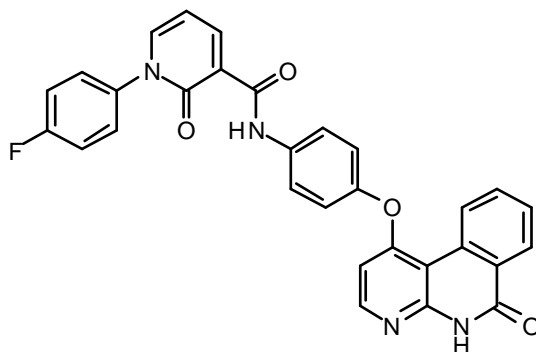


2,5-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-nicotinamida (180)

5 Compuesto **137** (40 mg, 0.13 mmoles), cloruro de 2,5-dicloro-nicotinoilo (28 mg, 0.13 mmoles), y DIEA (0.02 mL, 0.13 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **180** (40 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 478, obs. = 478).

**Ejemplo 181**

10

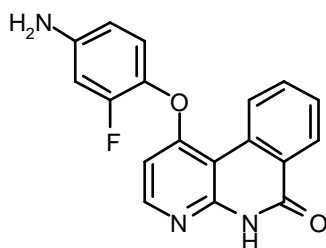


15 [4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (181)

20 Compuesto **137** (40 mg, 0.13 mmoles), ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (37 mg, 0.16 mmoles), BOP-Cl (50 mg, 0.20 mmoles), y DIEA (0.07 mL, 0.40 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **181** (42 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 519, obs. = 519).

**Ejemplo 182**

25

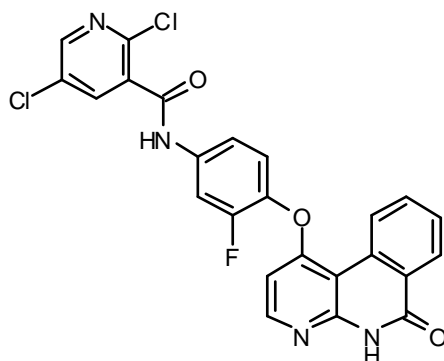
1-(4-Amino-2-fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (182)

30 Compuesto **83** (250 mg, 1.08 mmoles), 4-amino-2-fluoro-fenol (276 mg, 2.17 mmoles), y carbonato de cesio (1.41 g, 4.34 mmoles) se suspendieron en DMF (5 mL), y se agitaron durante 30 minutos a 120 °C en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró. El precipitado se trituró con MeOH, se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **182** (312 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 322, obs. = 322).

**Ejemplo 183**

35

5



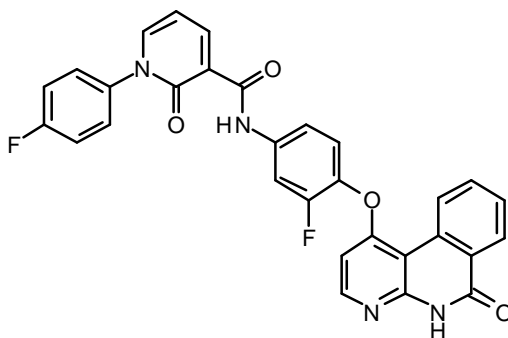
2,5-Dicloro-N-[3-fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-nicotinamida (183)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 180 usando el Compuesto 182 (50 mg, 0.16 mmoles) y cloruro de 2,5-dicloro-nicotinoilo (36 mg, 0.17 mmoles) para proporcionar 183 (35 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 496, obs. = 496).

**Ejemplo 184**

15



20

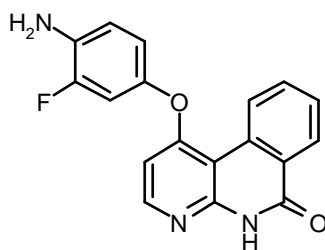
[3-Fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (184)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 181 usando el Compuesto 182 (50 mg, 0.16 mmoles) y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (44 mg, 0.19 mmoles) para proporcionar 184 (75 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 537, obs. = 537).

25

**Ejemplo 185**

30



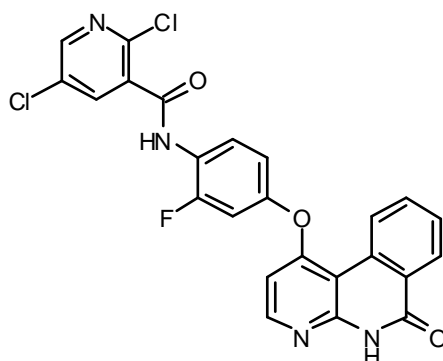
1-(4-Amino-3-fluoro-fenoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (185)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 182 usando el Compuesto 83 (250 mg, 1.08 mmoles) y 4-amino-3-fluoro-fenol (276 mg, 2.17 mmoles) para proporcionar 185 (290 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 322, obs. = 322).

35

**Ejemplo 186**

5



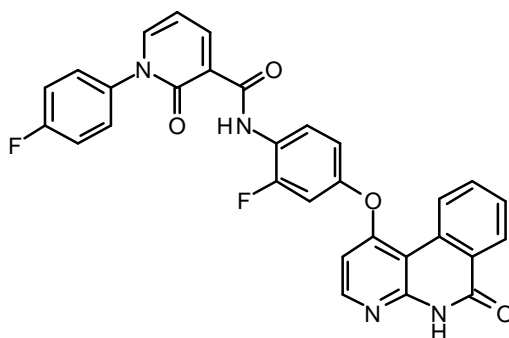
2,5-Dicloro-N-[2-fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-nicotinamida (186)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 180 usando el Compuesto 185 (50 mg, 0.16 mmoles) y cloruro de 2,5-dicloro-nicotinoilo (36 mg, 0.17 mmoles) para proporcionar 186 (37 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 496, obs. = 496).

**Ejemplo 187**

15



20

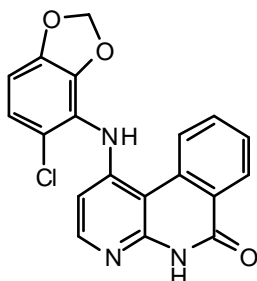
[2-Fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (187)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 181 usando el Compuesto 185 (50 mg, 0.16 mmoles) y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (44 mg, 0.19 mmoles) para proporcionar 187 (65 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido oscuro. LC-MS (M+H = 537, obs. = 537).

25

**Ejemplo 188**

30



1-(5-Cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (188)

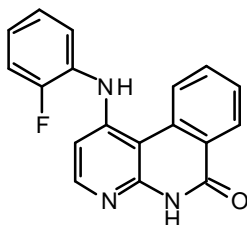
35

Compuesto 83 (250 mg, 1.08 mmoles), 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina (279 mg, 1.63 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (12 mg, 0.05 mmoles), X-Phos (52 mg, 0.11 mmoles), y NaOtBu (312 mg, 3.25 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O. El precipitado

resultante se filtró, se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **188** (301 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 366, obs. = 366).

#### Ejemplo 189

5



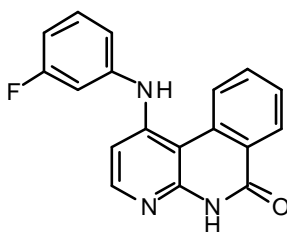
#### 1-(2-Fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (189)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **188** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-fluoroanilina (96 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar **189** (98 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306).

#### Ejemplo 190

15



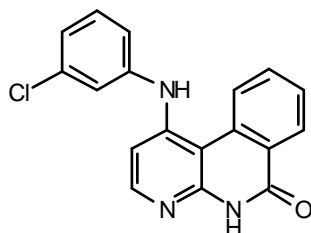
#### 1-(3-Fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (190)

20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **188** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-fluoroanilina (96 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar **190** (86 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306).

#### Ejemplo 191

25

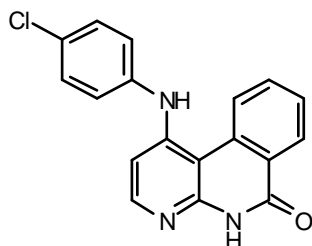


#### 1-(3-Cloro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (191)

30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **188** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-cloroanilina (83 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **191** (96 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 322, obs. = 322).

#### Ejemplo 192

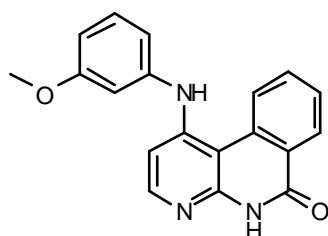


5

1-(4-Cloro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (192)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-cloroanilina (83 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar 192 (136 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 322, obs. = 322).

10 **Ejemplo 193**

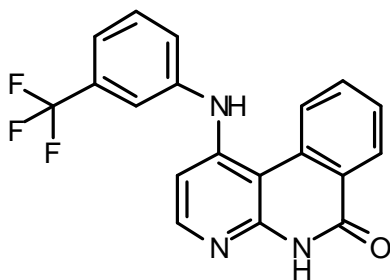


15

1-(3-Metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (193)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-metoxianilina (107 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar 193 (107 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 318, obs. = 318).

20 **Ejemplo 194**



25

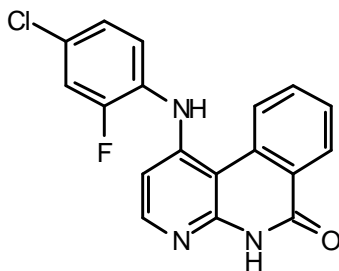
1-(3-Trifluorometil-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (194)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-(trifluorometil)anilina (140 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar 194 (52 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 356, obs. = 356).

30

**Ejemplo 195**

5



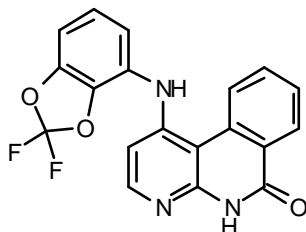
1-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (195)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-cloro-2-fluoroanilina (95 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar 195 (116 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 340, obs. = 340).

#### Ejemplo 196

15



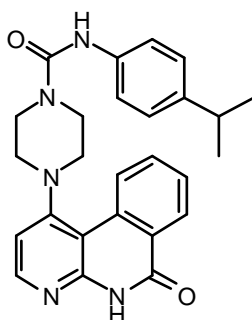
1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (196)

20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina (150 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar 196 (122 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 368, obs. = 368).

#### Ejemplo 197

25



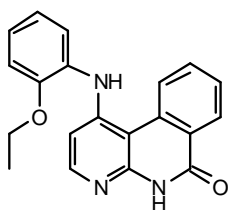
(4-Isopropil-fenil)-amida de ácido 4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-piperazin-1-carboxílico (197)

30

Compuesto 179 (50 mg, 0.14 mmoles), 1-isocianato-4-isopropil-benceno (34 mg, 0.21 mmoles), y DIEA (0.07 mL, 0.42 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 1M HCl, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 75 a 100 % de EtOAc en hexano para proporcionar 197 (40 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 442, obs. = 442).

35

#### Ejemplo 198

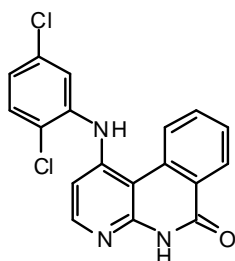


5 1-(2-Etoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (198)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **188** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-etoxianilina (119 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar **198** (123 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 332, obs. = 332).

**Ejemplo 199**

10

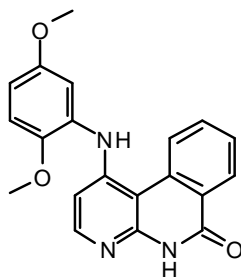


15 1-(2,5-Dicloro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (199)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **188** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2,5-dicloroanilina (105 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **199** (50 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 356, obs. = 356).

**Ejemplo 200**

20

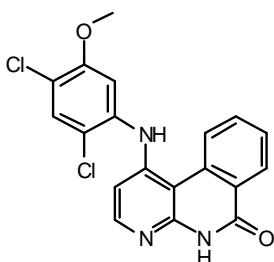


25 1-(2,5-Di-metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (200)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **188** usando el Compuesto **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2,5-di-metoxianilina (133 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar **200** (114 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 348, obs. = 348).

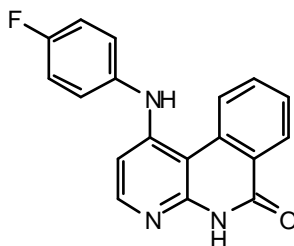
**Ejemplo 201**

30



1-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (201)

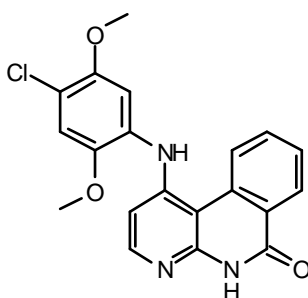
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 2,4-di-cloro-5-metoxianilina (125 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar 201 (77 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 386, obs. = 386).

5 **Ejemplo 202**

10

1-(4-Fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (202)

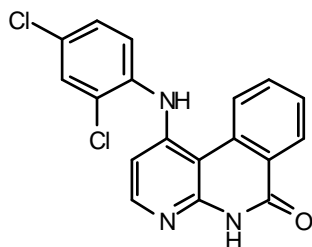
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-fluoroanilina (96 mg, 0.87 mmoles) para proporcionar 202 (93 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306).

15 **Ejemplo 203**

20

1-(4-Cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (203)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-cloro-2,5-di-metoxianilina (122 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar 203 (80 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 382, obs. = 382).

25 **Ejemplo 204**

30

1-(2,4-Di-cloro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (204)

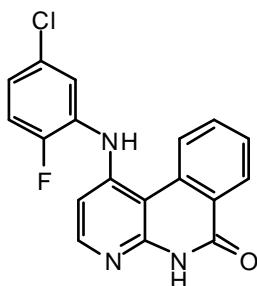
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 2,4-di-cloroanilina (105 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar 204 (20 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 356, obs. = 356).

35



**Ejemplo 205**

5

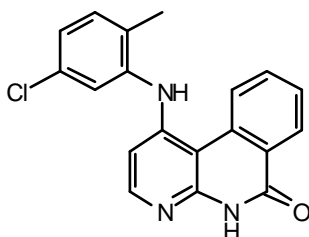
1-(5-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (205)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 5-cloro-2-fluoroanilina (82 mg, 0.56 mmoles) para proporcionar 205 (70 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 340, obs. = 340).

**Ejemplo 206**

15

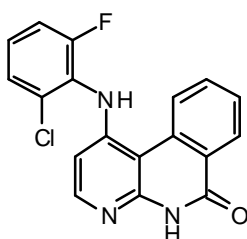
1-(5-Cloro-2-metil-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (206)

20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 5-cloro-2-metilanilina (80 mg, 0.56 mmoles) para proporcionar 206 (113 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 336, obs. = 336).

**Ejemplo 207**

25

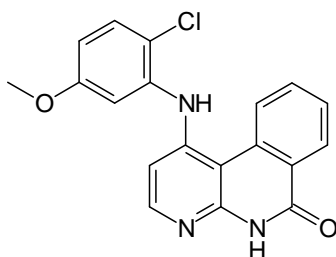
1-(2-Cloro-6-fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (207)

30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-cloro-6-fluoroanilina (82 mg, 0.56 mmoles) para proporcionar 207 (101 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 340, obs. = 340).

**Ejemplo 208**

5



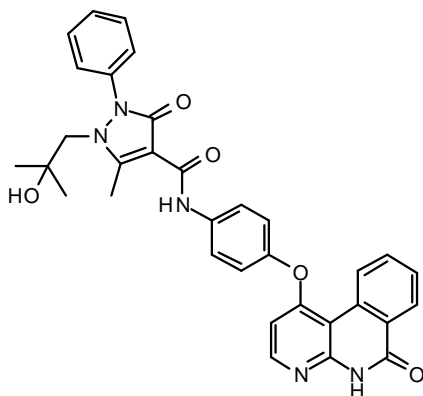
1-(2-Chloro-5-metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (208)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando el Compuesto 83 (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-cloro-5-metoxianilina (109 mg, 0.56 mmoles) para proporcionar 208 (92 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 352, obs. = 352).

**Ejemplo 209**

15



20

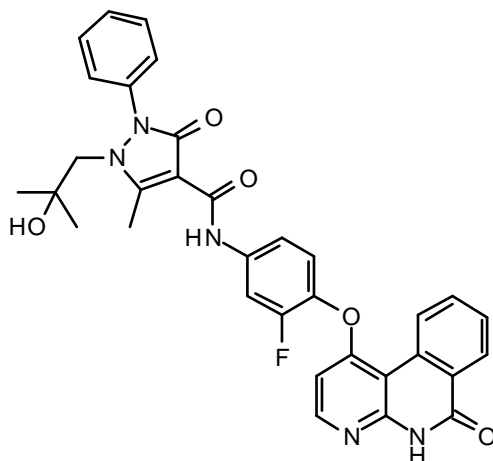
[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (209)

25

Compuesto 137 (50 mg, 0.16 mmoles), ácido 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (57 mg, 0.26 mmoles), BOP-Cl (63 mg, 0.25 mmoles), y DIEA (0.08 mL, 0.49 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 209 (28 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 576, obs. = 576).

**Ejemplo 210**

30



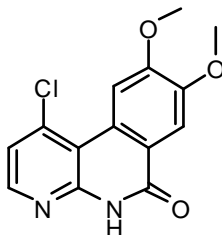
35

[3-Fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-amida de ácido 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (210)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 209 usando el Compuesto 182 (55 mg, 0.17 mmoles) y ácido 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 0.21 mmoles) para proporcionar 210 (34 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 594, obs. = 594).

#### Ejemplo 211

10

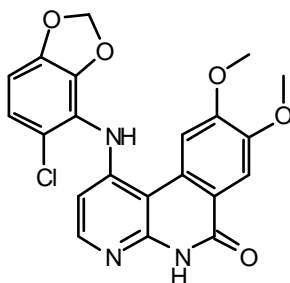


1-Cloro-8,9-dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (211)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 usando 2-amino-3-yodo-4-cloropiridina (1.0 g, 3.93 mmoles) y ácido 3,4-di-metoxi-2-metoxicarbonilfenilborónico (1.41 g, 5.89 mmoles) para proporcionar 211 (616 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 291, obs. = 291).

#### Ejemplo 212

20

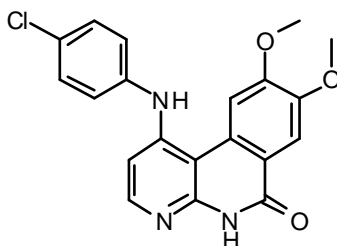


25 1-(5-Chloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-8,9-dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (212)

- 30 Compuesto 211 (50 mg, 0.17 mmoles), 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina (38 mg, 0.22 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.01 mmoles), X-Phos (8 mg, 0.02 mmoles), y NaOtBu (50 mg, 0.52 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y fue filtrada. El precipitado resultante se lavó con EtOAc / H<sub>2</sub>O, y luego se suspendió en HCl metanólico. El producto crudo se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar 212 (2 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 426, obs. = 426).

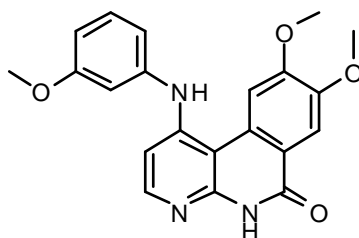
#### Ejemplo 213

35



1-(4-Cloro-fenilamino)-8,9-dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (213)

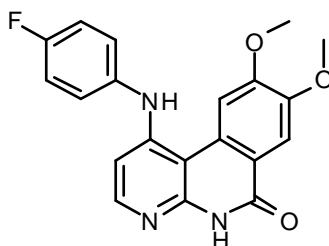
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 212 usando el Compuesto 211 (50 mg, 0.17 mmoles) y 4-cloroanilina (29 mg, 0.22 mmoles) para proporcionar 213 (20 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 382, obs. = 382).

5 Compuesto 214

10

1-(3-Metoxi-fenilamino)-8,9-dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (214)

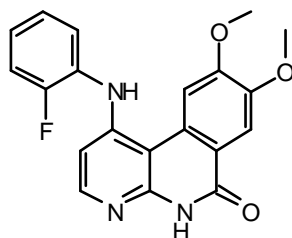
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 212 usando el Compuesto 211 (50 mg, 0.17 mmoles) y 3-metoxianilina (27 mg, 0.22 mmoles) para proporcionar 214 (4 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 378, obs. = 378).

15 **Ejemplo 215**

20

1-(4-Fluoro-fenilamino)-8,9-dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (215)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 212 usando el Compuesto 211 (50 mg, 0.17 mmoles) y 4-fluoroanilina (25 mg, 0.22 mmoles) para proporcionar 215 (2 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 366, obs. = 366).

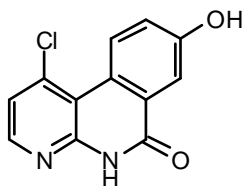
25 **Ejemplo 216**

30

1-(2-Fluoro-fenilamino)-8,9-dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (216)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 212 usando el Compuesto 211 (50 mg, 0.17 mmoles) y 2-fluoroanilina (25 mg, 0.22 mmoles) para proporcionar 216 (2 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 366, obs. = 366).

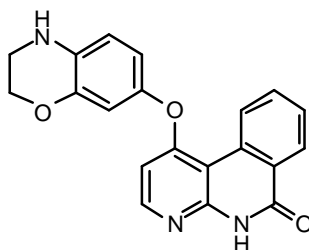
35 Compuesto 217



5 1-Cloro-8-hidroxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (217)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (500 mg, 1.96 mmoles) y ácido 2-metoxicarbonil-4-hidroxi-fenilborónico (765 mg, 2.75 mmoles) para proporcionar **217** (83 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 247, obs. = 247).

10 Compuesto 218

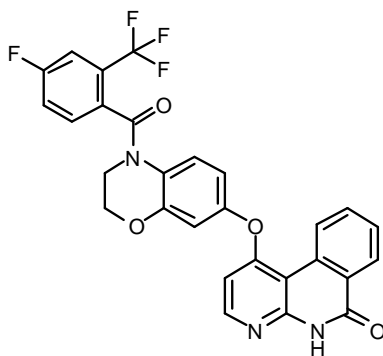


15

1-(3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (218)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 182 usando el Compuesto **83** (250 mg, 1.08 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ol (328 mg, 2.17 mmoles) para proporcionar **218** (276 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 346, obs. = 346).

20 Ejemplo 219



25

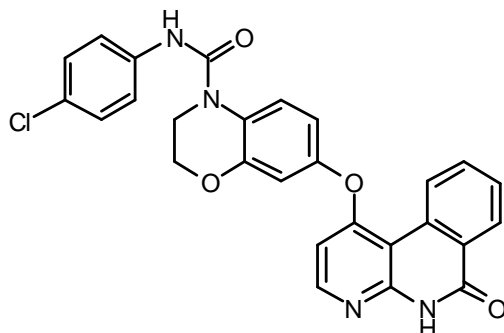
1-[4-(4-Fluoro-2-trifluorometil-benzoil)-3,4-dihidro-2H-benzof[1,4]oxazin-7-iloxi]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (219)

30 Compuesto **218** (50 mg, 0.14 mmoles), cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilo (49 mg, 0.22 mmoles), y DIEA (0.07 mL, 0.43 mmoles) se disolvieron en dioxano (2 mL) y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **219** (28 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 536, obs. = 536).

Compuesto 220

35

5

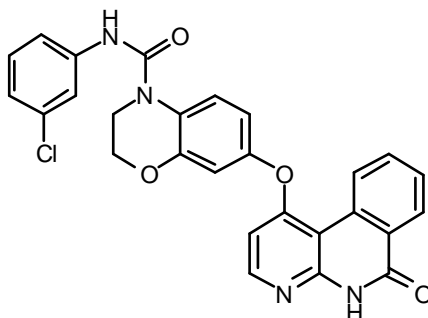


(4-Cloro-fenil)-amida de ácido 7-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carboxílico (220)

10 Compuesto **218** (50 mg, 0.14 mmoles), 1-cloro-4-isocianato-benceno (33 mg, 0.22 mmoles), y DIEA (0.07 mL, 0.43 mmoles) se disolvieron en dioxano (2 mL) y se agitaron durante 30 minutos a 100 °C en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó al vacío para proporcionar **220** (51 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 499, obs. = 499).

#### Ejemplo 221

15



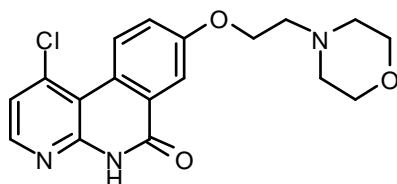
20

(3-Cloro-fenil)-amida de ácido 7-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carboxílico (221)

25 Compuesto **218** (25 mg, 0.07 mmoles), 1-cloro-3-isocianato-benceno (17 mg, 0.11 mmoles), y DIEA (0.04 mL, 0.22 mmoles) se disolvieron en dioxano (2 mL) y se agitaron durante 30 minutos a 100 °C en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 50 a 100 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **221** (8 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 499, obs. = 499).

#### Ejemplo 222

30



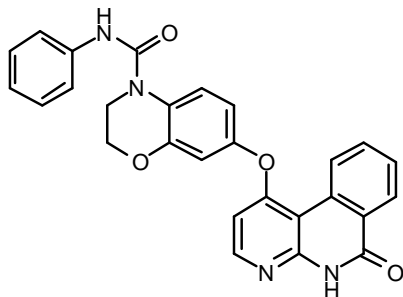
1-Cloro-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (222)

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (65 mg, 0.26 mmoles) y éster metílico de ácido 5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico (110 mg, 0.28 mmoles) para proporcionar **222** (6 mg, 6 % de

rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 360, obs. = 360).

### Ejemplo 223

5



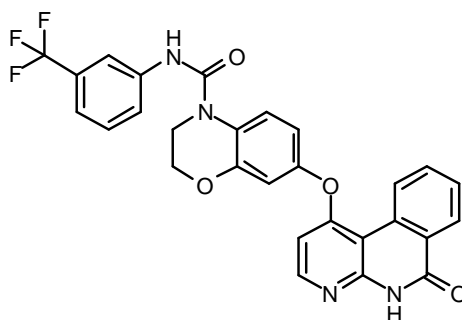
10

Fenilamida de ácido 7-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carboxílico (223)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 221 usando **218** (50 mg, 0.14 mmoles) y isocianato benceno (26 mg, 0.22 mmoles) para proporcionar **223** (5 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 465, obs. = 465).

### Ejemplo 224

15



20

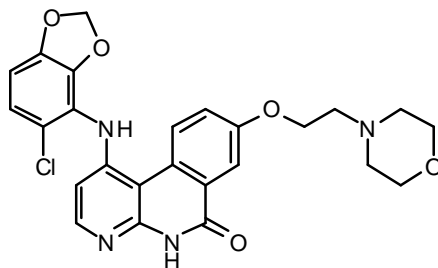
(3-Trifluorometil-fenil)-amida de ácido 7-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-carboxílico (224)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 221 usando **218** (50 mg, 0.14 mmoles) y 1-isocianato-3-trifluorometil-benceno (41 mg, 0.22 mmoles) para proporcionar **224** (17 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 533, obs. = 533).

### Ejemplo 225

30



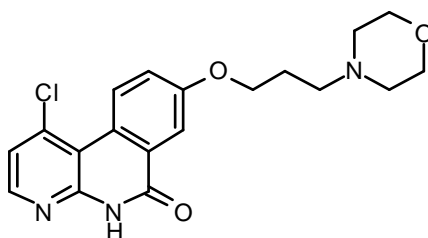
1-(5-Cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (225)

35

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 212 usando **222** (90 mg, 0.25 mmoles) y 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina (56 mg, 0.33 mmoles) para proporcionar **225** (8 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 568, obs. = 568).

**Ejemplo 226**

5

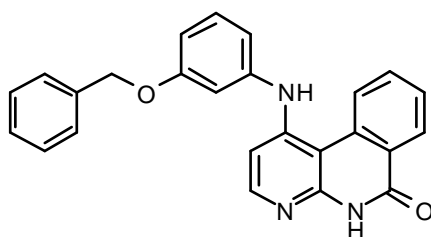
1-Chloro-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (226)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (350 mg, 1.38 mmoles) y éster metílico de ácido 5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico (697 mg, 1.72 mmoles) para proporcionar **226** (120 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 374, obs. = 374).

**Ejemplo 227**

15

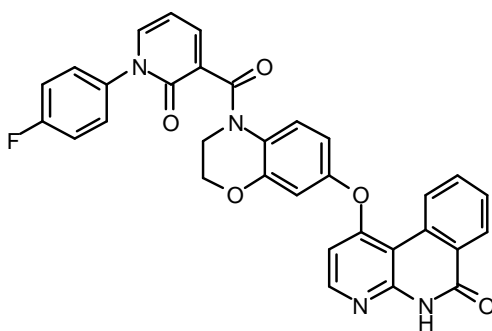
1-(3-Benciloxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (227)

20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 188 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-benciloxi-fenilamina (130 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **227** (121 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 394, obs. = 394).

**Ejemplo 228**

25



30

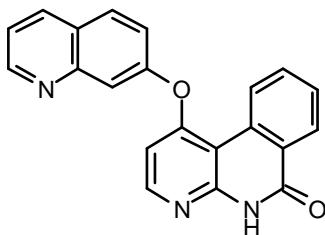
1-{4-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi}-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (228)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 181 usando **218** (40 mg, 0.12 mmoles) y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (41 mg, 0.17 mmoles) para proporcionar **228** (54 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 561, obs. = 561).

35

**Ejemplo 229**



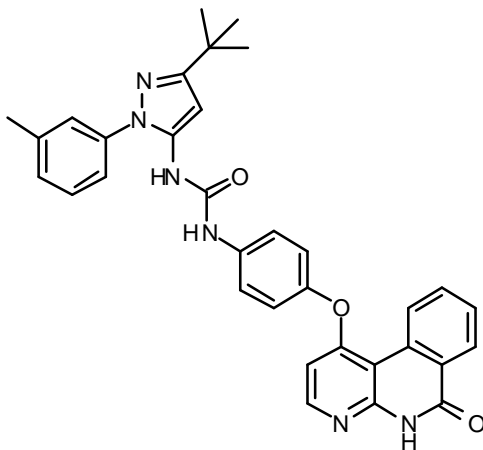


5

1-(Quinolin-7-iloxi)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (229)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 182 usando **83** (50 mg, 0.22 mmoles) y quinolin-7-ol (63 mg, 0.43 mmoles) para proporcionar **229** (51 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 340, obs. = 340).

10 **Ejemplo 230**



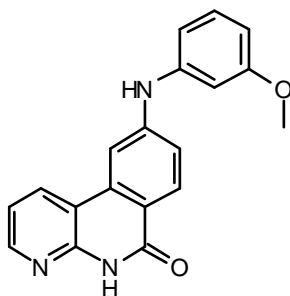
15

1-(5-ter-Butil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-urea (230)

20 Compuesto **137** (50 mg, 0.16 mmoles), éster 2,2,2-tricloro-etílico de ácido (5-ter-butil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (80 mg, 0.20 mmoles), y DIEA (0.08 mL, 0.49 mmoles) se suspendieron en DMSO (2 mL), y se agitaron durante la noche a 60 °C. La solución de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O / EtOAc, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó vía Biotage eluyendo con un gradiente de 25 a 100 % de EtOAc en hexanos para proporcionar **230** (22 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 559, obs. = 559).

25

**Ejemplo 231**



30

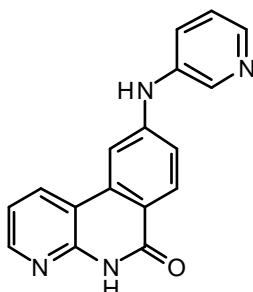
9-(3-Metoxi-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (231)

35 Compuesto **6** (50 mg, 0.22 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmoles), X-Phos (17 mg, 0.03 mmoles), NaOtBu (125 mg, 1.30 mmoles), y m-anisidina (0.04 mL, 0.33 mmoles) se disolvieron en dioxano (2 ml) y se agitaron durante 72

hrs a 100 °C. El material crudo se purificó directamente vía Biotage eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar **231** (14 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 318, obs. = 318).

#### Ejemplo 232

5



10

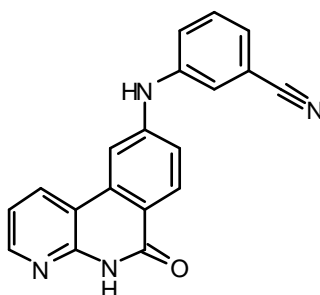
#### 9-(Piridin-3-ilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (232)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **231** usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y 3-aminopiridina (61 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **232** (31 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 289, obs. = 289). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.74 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.47 (dd 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (m, 2H).

15

#### Ejemplo 233

20



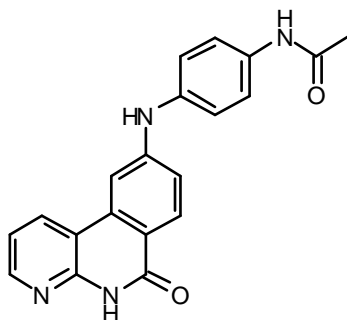
#### 3-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)-benzonitrilo (233)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **231** usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y 3-aminobenzonitrilo (38 mg, 0.33 mmoles) para proporcionar **233** (11 mg, 16% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 313, obs. = 313).

25

#### Ejemplo 234

30



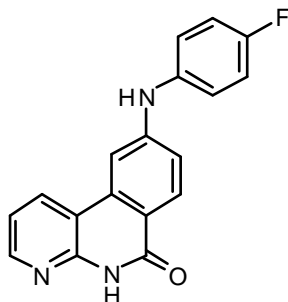
#### N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)-fenil]-acetamida (234)

35

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **231** usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y N-(4-Amino-fenil)-acetamida (38 mg, 0.33 mmoles) para proporcionar **234** (10 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 345, obs. = 345).

### Ejemplo 235

5



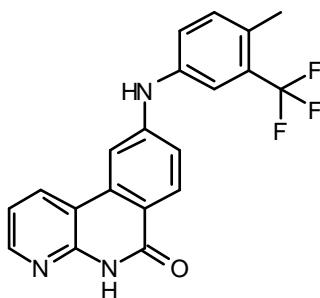
10

#### 9-(4-Fluoro-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (235)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **231** usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y 4-fluoroanilina (0.03 mL, 0.33 mmoles) para proporcionar **235** (17 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido verde/café. LC-MS (M+H = 306, obs. = 306).

### 15 Ejemplo 236

20



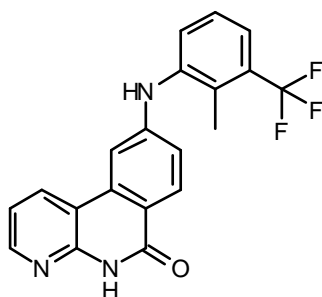
#### 9-(4-Metil-3-trifluorometil-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (236)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **231** usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y 4-metil-3-trifluorometil-fenilamina (0.03 mL, 0.33 mmoles) para proporcionar **236** (14 mg, 17% de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 370, obs. = 370). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 11.73 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 2.41 (s, 3).

### Ejemplo 237

30



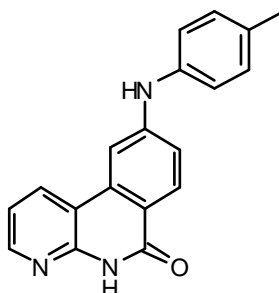
35

9-(2-Metil-3-trifluorometil-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (237)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y 2-metil-3-trifluorometil-fenilamina (0.03 mL, 0.33 mmoles) para proporcionar **237** (23 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 370, obs. = 370).

**5 Ejemplo 238**

10

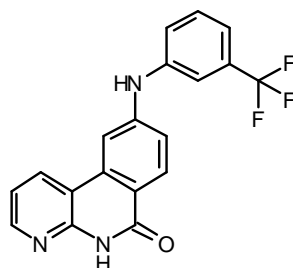
9-p-Tolilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (238)

15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y p-toluidina (35 mg, 0.33 mmoles) para proporcionar **238** (14 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido negro. LC-MS (M+H = 302, obs. = 302). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.64 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.19 (s, 3H), 2.30 (s, 4H).

**Ejemplo 239**

20

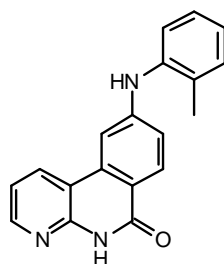
9-(3-Trifluorometil-fenilamino)-5-H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (239)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y 3-(trifluorometil)anilina (0.04 mL, 0.33 mmoles) para proporcionar **239** (2 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 356, obs. = 356).

**Ejemplo 240**

30

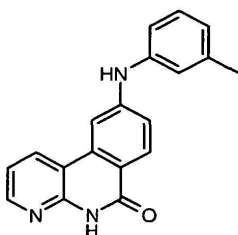
9-o-Tolilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (240)

35

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y o-toluidina (0.07 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **240** (31 mg, 21 % de

rendimiento) como un polvo amarillo/verde. LC-MS (M+H (origen)= 302, obs. = 302).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11.63 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H).

#### Ejemplo 241

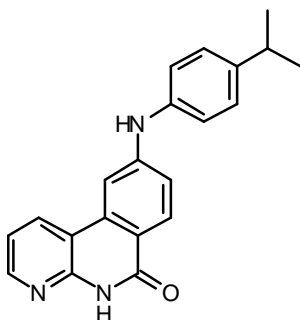


5

#### 9-m-Tolilamino-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (241)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y m-toluidina (0.07 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **241** (29 mg, 20 % de rendimiento) como un polvo negro. LC-MS (M+H (origen)= 302, obs. = 302).

#### 10 Ejemplo 242



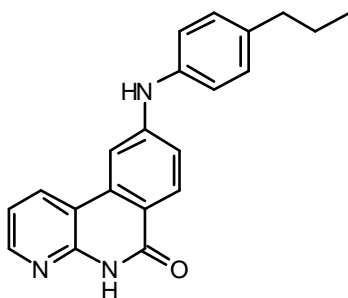
15

#### 9-(4-Isopropil-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (242)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-isopropilanilina (0.09 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **242** (24 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H (origen)= 330, obs. = 330).

20

#### Ejemplo 243



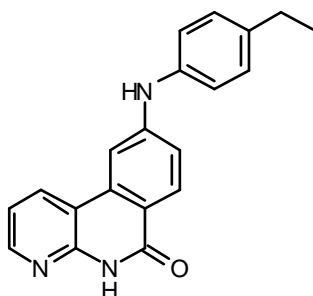
25

#### 9-(4-Propil-fenilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (243)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **231** usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-propil-anilina (0.10 ml; 0.65 mmoles) para proporcionar **243** (23 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H (origen)= 330, obs. = 330).

#### Ejemplo 244

5

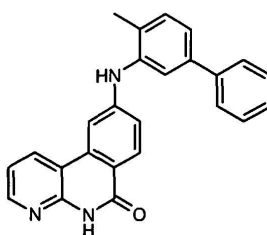


10

#### 9-(4-Etil-fenil-amino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (244)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **231** usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-etil-anilina (0.08 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **244** (4 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido café oscuro. LC-MS (M+H (origen)= 316, obs. = 316).

#### 15 Ejemplo 245

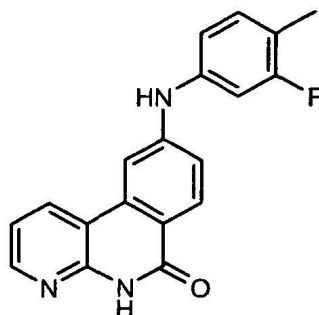


#### 9-(4-Metil-bifenil-3-il-amino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (245)

20

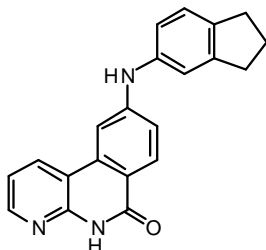
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **231** usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y 5-fenil-o-toluidina (119 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **245** (25 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H (origen)= 378, obs. = 378). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.63 (s, 1H), .8.45 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H). 2.28 (s, 3H).

#### Ejemplo 246



9-(3-Fluoro-4-metil-fenil-amino)-5-H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (246)

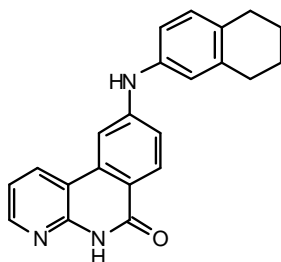
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-fluoro-4-metil-anilina (0.07 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **246** (31 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H (origen)= 321, obs. = 321).

**5 Ejemplo 247**

10

9-(Indan-5-ilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (247)

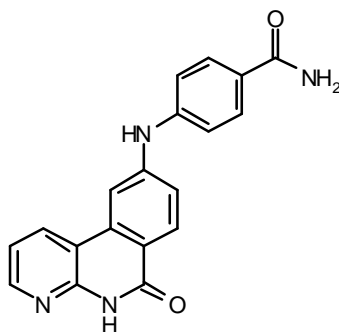
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (1000 mg, 0.43 mmoles) y 5-aminoindano (87 mg; 0.65 mmoles) para proporcionar **247** (41 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H (origen)= 328, obs. = 328).

**15 Ejemplo 248**

20

9-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (248)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 231 usando **6** (50 mg, 0.22 mmoles) y 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilamina (96 mg; 0.65 mmoles) para proporcionar **248** (49 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H (origen)= 343, obs. = 343).

**25 Ejemplo 249**

30

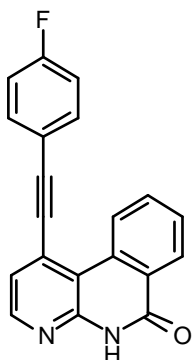
4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)-benzamida (249)

4-[(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c]-1,8-naftiridin-9-il)amino]benzonitrilo (40 mg, 0.13 mmoles) y NaOH (1.3 mL, 1.00 M;

1.28 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante 120 min a 120 °C en el microondas. El material crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **249** (2 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 331 obs. = 331).

#### Ejemplo 250

5



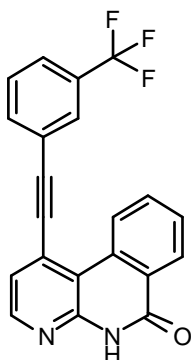
10

#### 1-[(4-Fluorofenil)etnil]benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (250)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **160** usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 1-etnil-4-fluorobenceno (0.07 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **250** (74 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 315 obs. = 315).

15

#### Ejemplo 251



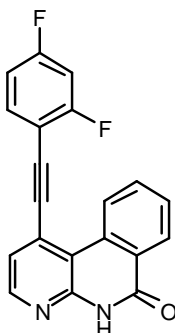
20

#### 1-[[3-(Trifluorometil)fenil]etnil]benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (251)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **160** usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 1,3-etnil- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorotolueno (0.09 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **251** (109 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 365 obs. = 365).

25

#### Ejemplo 252

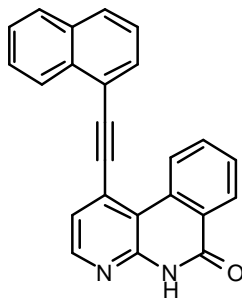


30



1-[(2,4-Difluorofenil)etnil]benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (252)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 1-etinil-2,4-difluorobenceno (90 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **252** (91 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 333 obs. = 333).

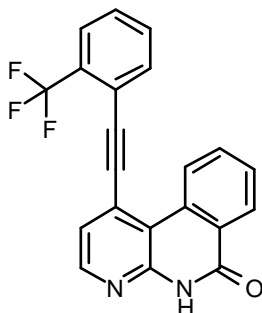
**5 Ejemplo 253**

10

1-(1-Naftiletinil)benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (253)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 1-etinilnaftaleno (0.09 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **253** (99 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 347 obs. = 347). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.25 (s, 1H), 9.89 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.75 (m, 5H).

15

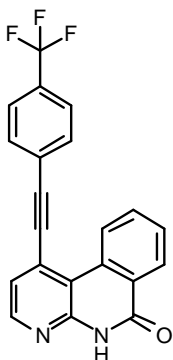
**Ejemplo 254**

20

1-[(2-(Trifluorometil)fenil)etnil]benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (254)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-etinil- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorotolueno (0.09 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **254** (18 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 365 obs. = 365). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9.62 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.39 (d, 1H).

25

**Ejemplo 255**

30

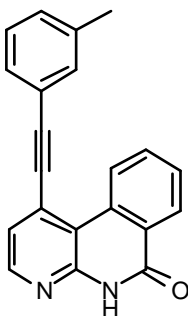
35

1-([4-(Trifluorometil)fenil]etnil)benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (255)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-etinil-  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorotolueno (0.11 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **255** (75 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 365 obs. = 365).

**Ejemplo 256**

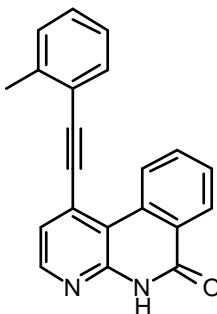
10

1-([3-Metilfenil]etnil)benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (256)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-etiniltolueno (0.08 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **256** (80 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 311 obs. = 311).

**Ejemplo 257**

20



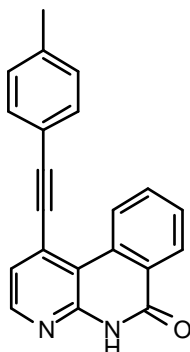
25

1-([2-Metilfenil]etnil)benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (257)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-etiniltolueno (0.08 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **257** (88 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 311 obs. = 311).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9.79 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 2.61 (s, 3H).

**Ejemplo 258**

5



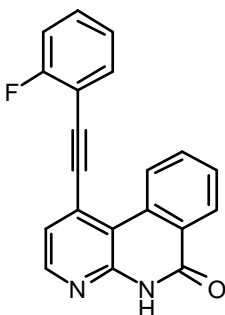
1-[(4-Metilfenil)etiniil]benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (258)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-etiniltolueno (0.08 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **258** (85 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 311 obs. = 311).

#### Ejemplo 259

15



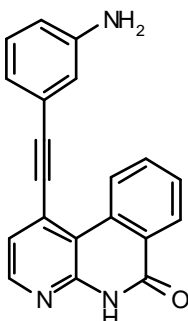
1-[(2-Fluorofenil)etiniil]benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (259)

20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 1-etinil-2-fluorobenceno (0.07 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **259** (101 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido pardo. LC-MS (M+H = 315 obs. = 315).

#### Ejemplo 260

25



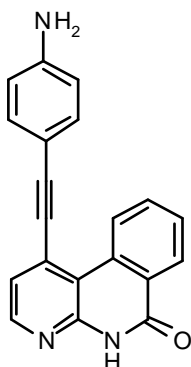
30

1-[(3-Aminofenil)etiniil]benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (260)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 3-etinilanilina (0.07 mL, 0.65 mmoles) para proporcionar **260** (100 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 312 obs. = 312).

#### Ejemplo 261

5



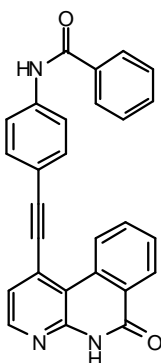
1-[(4-Aminofenil)etinil]benzo[c]-1,8-naftiridin-6(5H)-ona (261)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 160 usando **83** (100 mg, 0.43 mmoles) y 4-etinilanilina (76 mg, 0.65 mmoles) para proporcionar **261** (115 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 312 obs. = 312).

#### Ejemplo 262

15



20

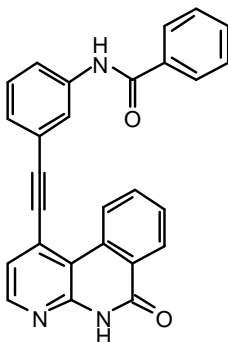
N-{4-[(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c]-1,8-naftiridin-1-il)etinil]fenil}benzamida (262)

25

**261** (30 mg, 0.10 mmoles) y TEA (0.04 mL, 0.29 mmoles) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), y se agitaron durante 20 min. a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de benzoilo (0.01 mL, 0.11 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y luego se suspendió entre éter dietílico y H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar **262** (21 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 416 obs. = 416).

#### Ejemplo 263

30

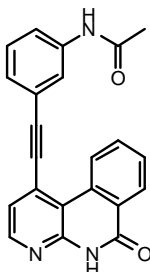


N-{3-[(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c]-1,8-naftiridin-1-il)etinil]fenil}benzamida (263)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 262

usando **260** (35 mg, 0.11 mmoles) y cloruro de benzoilo (0.01 mL, 0.12 mmoles) para dar **263** (42 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 416 obs. = 416). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12.23 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.78 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.58 (m, 6H).

### 5 Ejemplo 264

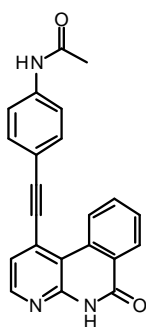


10

#### N-{3-[(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c]-1,8-naftiridin-1-il)etnil]fenil}acetimida (264)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **262** usando **260** (30 mg, 0.10 mmoles) y anhídrido acético (0.01 mL, 0.11 mmoles) para proporcionar **264** (7 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 354 obs. = 354).

### 15 Ejemplo 265



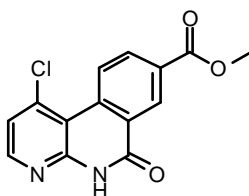
20

#### N-{4-[(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c]-1,8-naftiridin-1-il)etnil]fenil}acetamida (265)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **262** usando **261** (30 mg, 0.10 mmoles) y anhídrido acético (0.01 mL, 0.11 mmoles) para proporcionar **265** (5 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido café. LC-MS (M+H = 354 obs. = 354).

25

### Ejemplo 266



30

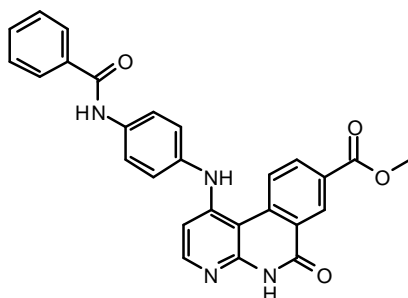
#### 1-Cloro-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxilato de metilo (266)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **1** usando 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (510 mg, 2.0 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isofalato de dimetilo (705 mg, 2.2 mmol) para proporcionar **266** (280 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 289, obs. = 289).

35

## Ejemplo 267

5



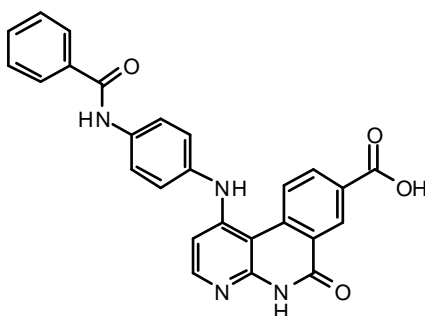
1-(4-Benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxilato de metilo (267)

10

**266** (250 mg, 0.77 mol), N-(4-aminofenil)benzamida (179 mg, 0.85 mmoles), y HCl (19 $\mu$ m, 0.77 mmoles, 4.0 M en dioxano) se suspendieron en NMP (5 mL) y se agitaron durante 30 h a 115 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **267** (341 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 465, obs. = 465).

## Ejemplo 268

15



20

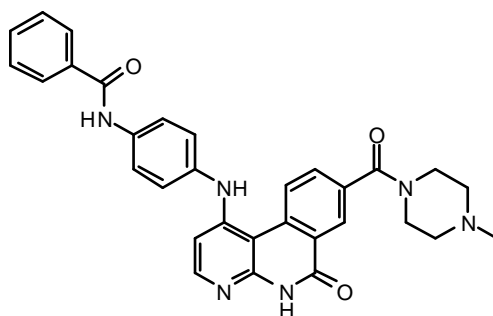
Ácido 1-(4-benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxílico (268)

**267** (220 mg, 0.47 mmoles) y LiOH (56 mg, 2.37 mmoles) se suspendieron en THF (2 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se removió el THF, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se acidificó a pH = 5 con 1M HCl. El producto crudo se purificó vía HP-LC para proporcionar **268** (120 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (M+H = 451, obs. = 451).

25

## Ejemplo 269

30



N-(4-(8-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (269)

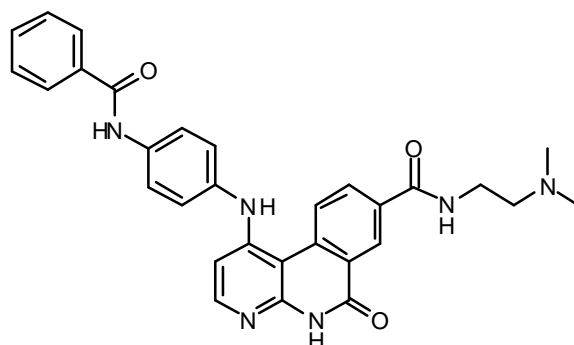
35

**268** (30 mg, 0.07 mmoles), DIEA (25 mg, 0.2 mmoles), HATU (31 mg, 0.08 mmoles), y 1-metilpiperazina (20 mg, 0.2 mmoles) se disolvieron en DMF (1 mL), y se agitaron durante 3 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó directamente vía HPLC para proporcionar **269** (27 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H =

533, obs. = 533).

**Ejemplo 270**

5

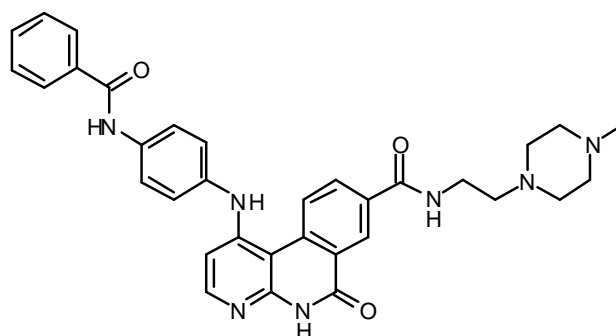


1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxamida (270)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 269 usando **268** (30 mg, 0.07 mmoles) y N\*1\*,N\*1\*-dimetil-etan-1,2-diamina para proporcionar **270**. LC-MS (M+H = 521, obs. = 521).

**Ejemplo 271**

15

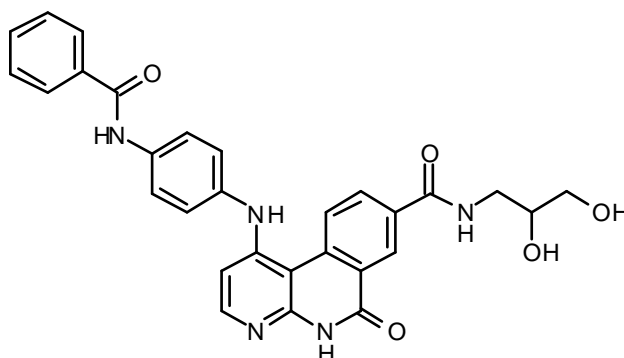


20 1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxamida (271)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 269 usando **268** (30 mg, 0.07 mmoles) y 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamina para proporcionar **271**. LC-MS (M+H = 576, obs. = 576).

**Ejemplo 272**

30

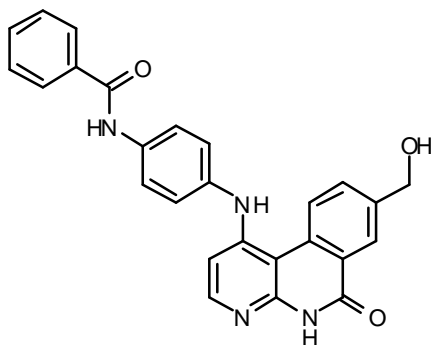


1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2,3-dihidroxipropil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxamida (272)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **269** usando **268** (30 mg, 0.07 mmoles) y 3-amino-propano-1,2-diol para proporcionar **272**. LC-MS (M+H = 524, obs. = 524).

#### Ejemplo 273

5



10

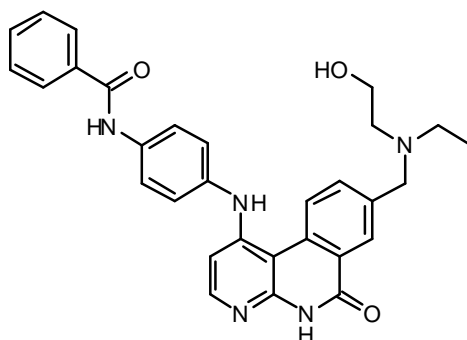
N-(4-(8-(Hidroximetil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (**273**)

15

Se añadió borohidruro de litio (33 mg, 1.51 mmoles) a una solución agitada de **267** (100 mg, 0.22 mmoles) en THF (10 mL) a 0 °C, y se agitaron durante 20 min. a temperatura ambiente, luego durante la noche a 45 °C. La solución de reacción se enfrió rápidamente con MeOH y H<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl (1mL, conc.), y se agitó durante 20 min. El producto crudo se purificó vía HP-LC para proporcionar **273** (29 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 437, obs. = 437).

#### Ejemplo 274

20



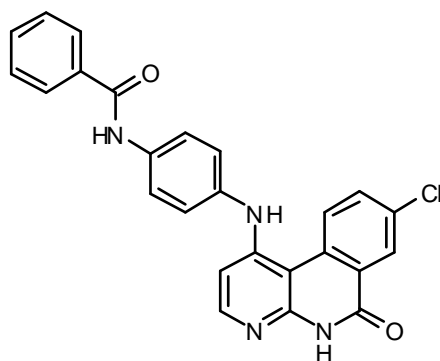
N-(4-(8-((Etil(2-hidroxietil)amino)metil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (**274**)

25

DIEA (0.03 mL, 0.19 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (0.01 mL, 0.09 mmoles) se añadieron a una solución de **273** (27 mg, 0.06 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. 2-(Etilamino)etanol (17 mg, 0.19 mmoles) fue añadido, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El producto crudo se purificó directamente vía HP-LC para proporcionar **274** (6 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 508, obs. = 508).

#### Ejemplo 275

30



35

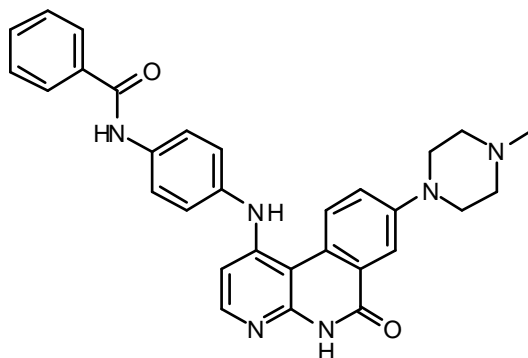


N-(4-(8-Cloro-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (275)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando 1,8-dicloro-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona y N-(4-aminofenil)benzamida para proporcionar 275. LC-MS (M+H = 442, obs. = 442).

5 **Ejemplo 276**

10

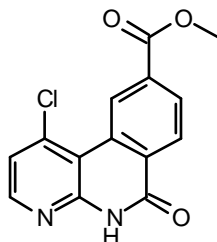
N-(4-(8-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (276)

15

275 (44 mg, 0.10 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg 0.02 mmoles), X-Phos (19 mg, 0.04 mmoles), y 1-metilpiperazina (0.02 mL, 0.20 mmoles) se suspendieron en dioxano (3 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se purificó vía HP-LC para proporcionar 276. LC-MS (M+H = 505, obs. = 505).

**Ejemplo 277**

20

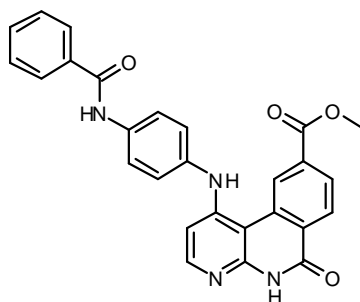
1-Cloro-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][1,8]naftiridin-9-carboxilato de metilo (277)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina y éster dimetilico de ácido 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tereftálico para proporcionar 277. LC-MS (M+H = 289, obs. = 289).

**Ejemplo 278**

30

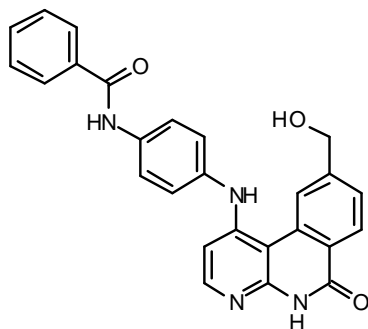


1-(4-Benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxilato de metilo (278)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando 277 y N-(4-aminofenil)benzamida para proporcionar 278. LC-MS (M+H = 465, obs. = 465).

**Ejemplo 279**

5



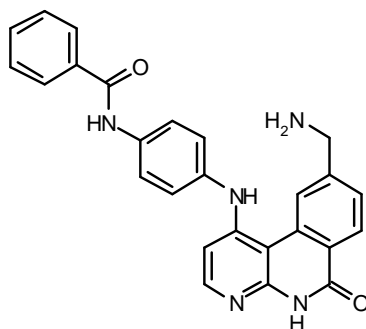
10

N-(4-(9-(Hidroximetil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (279)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 273 usando 278 para proporcionar 279. LC-MS (M+H = 437, obs. = 437).

**Ejemplo 280**

15



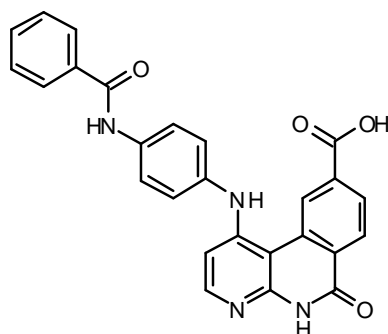
20

N-(4-(9-(Aminometil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (280)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 274 usando 279 para proporcionar 280. LC-MS (M+H = 436, obs. = 436).

**Ejemplo 281**

25



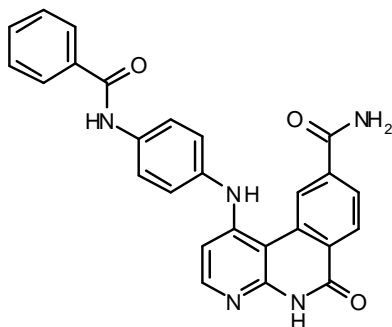
30

Ácido 1-(4-benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxílico (281)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 268 usando 278 para proporcionar 281. LC-MS (M+H = 451, obs. = 451).

**Ejemplo 282**

5



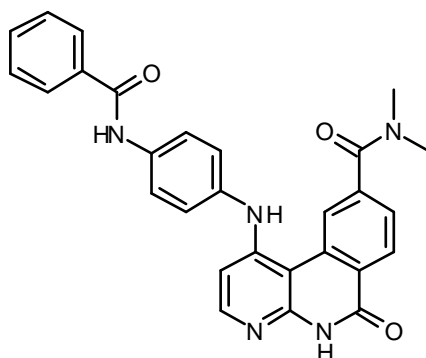
1-(4-Benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (282)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 269 usando **281** y amoníaco para proporcionar **282**. LC-MS (M+H = 450, obs. = 450).

**Ejemplo 283**

15



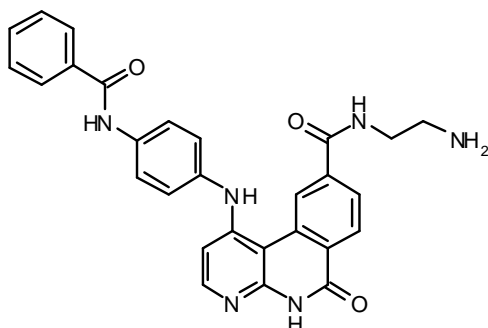
1-(4-Benzamidofenilamino)-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (283)

20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 269 usando **281** y dimetilamina para proporcionar **283**. LC-MS (M+H = 478, obs. = 478).

**Ejemplo 284**

25



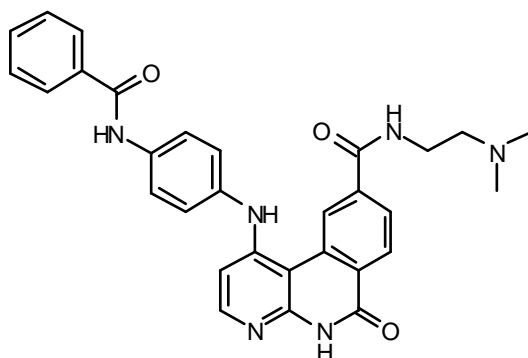
N-(2-Aminoetil)-1-(4-benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (284)

30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 269 usando **281** y etan-1,2-diamina para proporcionar **284**. LC-MS (M+H = 493, obs. = 493).

**Ejemplo 285**

5



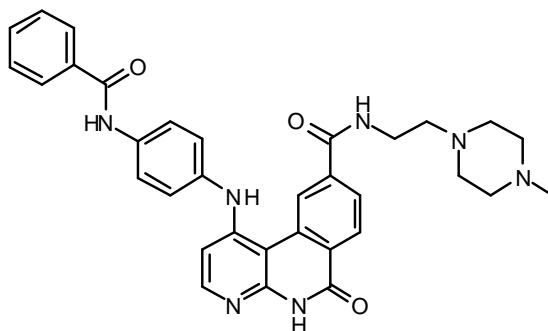
1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (**285**)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **269** usando **281** y N\*1\*,N\*1\*-dimetil-etan-1,2-diamina para proporcionar **285**. LC-MS (M+H = 521, obs. = 521).

#### Ejemplo 286

15



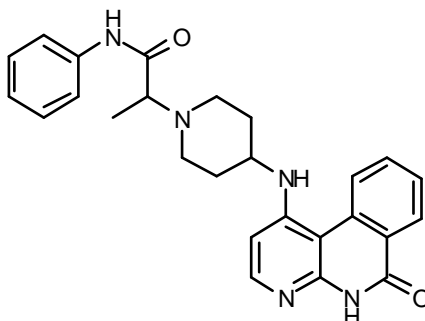
20

1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (**286**)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **269** usando **281** y 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamina para proporcionar **288**. LC-MS (M+H = 576, obs. = 576).

#### Ejemplo 287

25



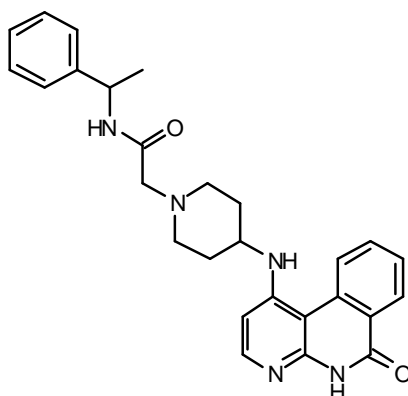
30

2-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)-N-fenilpropanamida (**287**)

**358** (40 mg, 0.14 mmoles), DIEA (0.07 mL, 0.41 mmoles), y 2-cloro-N-fenilpropanamida (30 mg, 0.16 mmoles) se suspendieron en DMSO (1 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente vía HPLC para proporcionar **287** (8 mg, 13 % de rendimiento). LC-MS (M+H = 442, obs. = 442).

**Ejemplo 288**

5

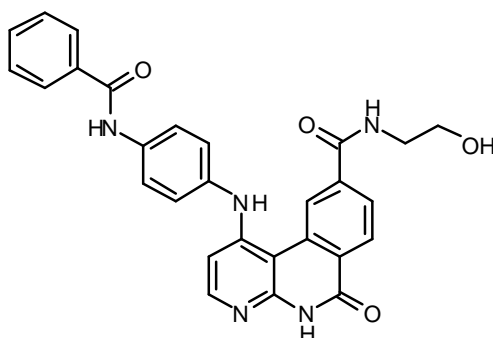


2-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)-N-(1-feniletil)acetamida (288)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 287 usando 358 y 2-cloro-N-(1-fenil-etil)-acetamida para proporcionar 288. LC-MS (M+H = 456, obs. = 456).

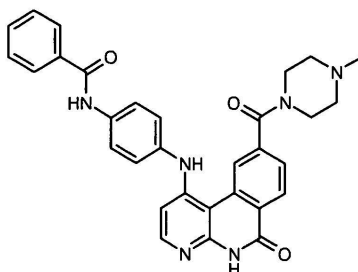
**Ejemplo 289**

15



1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (289)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 269 usando 281 y 2-amino-etanol para proporcionar 289. LC-MS (M+H = 494, obs. = 494).

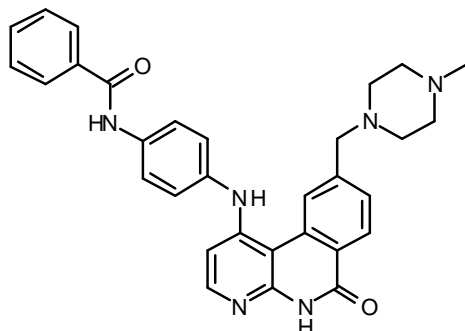
**Ejemplo 290**

N-(4-(9-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)-6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (290)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 269 usando 281 y 1-metil-piperazina para proporcionar 290. LC-MS (M+H = 533, obs. = 533).

**Ejemplo 291**

5

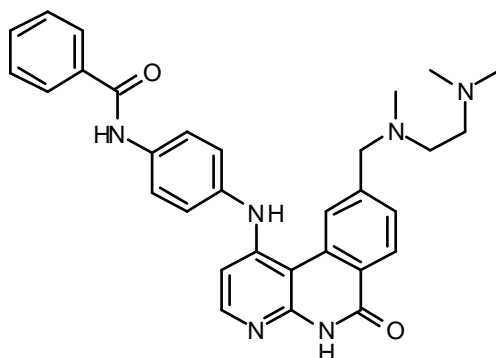


N-(4-(9-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (291)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 274 usando 279 y 1-metil-piperazina para proporcionar 291. LC-MS (M+H = 519, obs. = 519).

**Ejemplo 292**

15

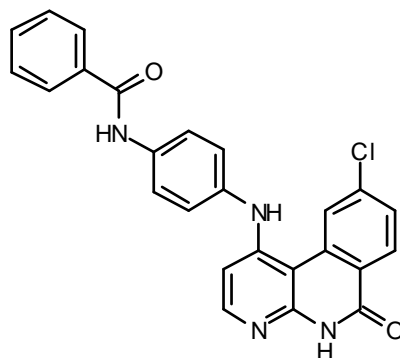


20 N-(4-(9-(((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-6-oxo-5,6-dihidro benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (292)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 274 usando 279 y N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diamina para proporcionar 292. LC-MS (M+H = 521, obs. = 521).

**Ejemplo 293**

25



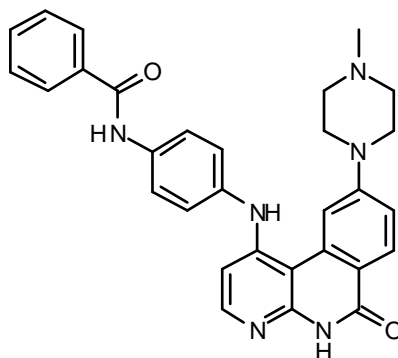
30

N-(4-(9-Cloro-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (293)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando 1,9-dicloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona y N-(4-aminofenil)benzamida para proporcionar 293. LC-MS (M+H = 442, obs. = 442).

#### Ejemplo 294

5

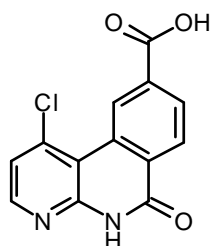


10

#### N-(4-(9-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (294)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 276 usando 293 y 1-metil-piperazina para proporcionar 294. LC-MS (M+H = 505, obs. = 505).

#### 15 Ejemplo 295

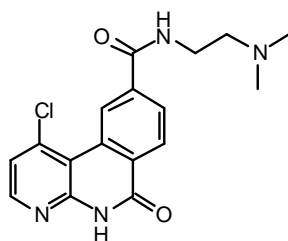


20

#### Ácido 1-cloro-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxílico (295):

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 268 usando 1-cloro-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxilato de metilo para proporcionar 295 (87 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 276, obs. = 276).

#### 25 Ejemplo 296



30

#### 1-Cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8] naftiridin-9-carboxamida (296)

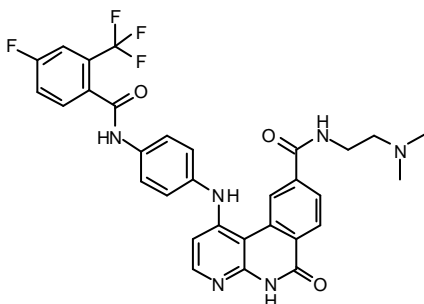
295 (60 mg, 0.22 mol), DIEA (0.08 mL, 0.44 mmoles), y CDI (71 mg, 0.44 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL) y se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina (77 mg, 0.87 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH y H2O, y se secó al vacío para proporcionar 296 (61 mg, 81 % de

35

rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 345, obs. = 345).

#### Ejemplo 297

5

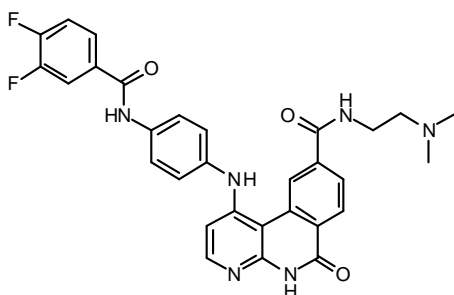


N-(2-(Dimetilamino)etil)-1-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)fenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (297)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando 296 (40 mg, 0.12 mmoles), y N-(4-aminofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (36 mg, 0.12 mmoles) para proporcionar 297 (35 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 607, obs. = 607).

#### Ejemplo 298

15

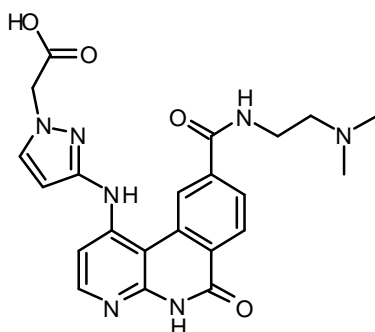


20 1-(4-(3,4-Difluorobenzamido)fenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (298)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando 296 (40 mg, 0.12 mmoles), y N-(4-amino-fenil)-3,4-difluoro-benzamida (36 mg, 0.12 mmoles) para proporcionar 298. LC-MS (M+H = 557, obs. = 557).

#### Ejemplo 299

25



30

Ácido 2-(3-(9-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acético (299)

296 (100 mg, 0.26 mmoles), y 2-(3-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (43 mg, 0.28 mmoles) se suspendieron en NMP (1 mL), y se agitaron a 115 °C durante 2 h. La mezcla de producto cruda se purificó directamente vía HP-LC.

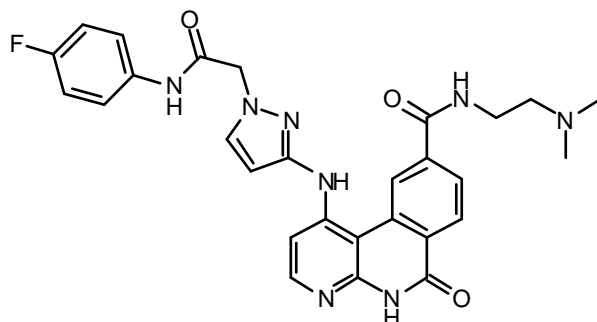
35 El intermediario éster metílico (90 mg, 0.19 mmoles), y LiOH (14 mg, 0.57 mmoles) se suspendieron en THF (2 mL) y



H<sub>2</sub>O (2 mL), y se agitaron durante la noche y temperatura ambiente. El THF fue removido, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se acidificó a pH = 5 con 1M HCl. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **299** (50 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 450, obs. = 450).

### Ejemplo 300

5



10

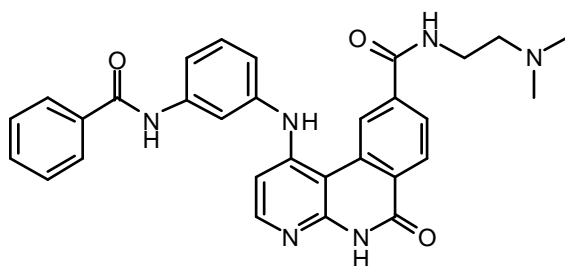
N-(2-(Dimetilamino)etil)-1-(1-(2-(3-fluorofenilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (**300**)

**299** (18 mg, 0.04 mmoles), DIEA (16 mg, 0.12 mmoles), BOP-Cl (13 mg, 0.05 mmoles), y 3-fluoroanilina (13 mg, 0.12 mmoles) se suspendieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente vía HP-LC para proporcionar **300** (10 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 543, obs. = 543).

15

### Ejemplo 301

20



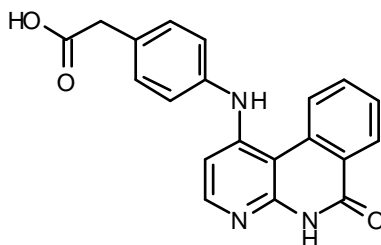
1-(3-Benzamidofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida (**301**)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **267** usando **296** (40 mg, 0.12 mmoles) y N-(3-amino-fenil)-benzamida para proporcionar **301**. LC-MS (M+H = 521, obs. = 521).

25

### Ejemplo 302

30



Ácido 2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)acético (**302**)

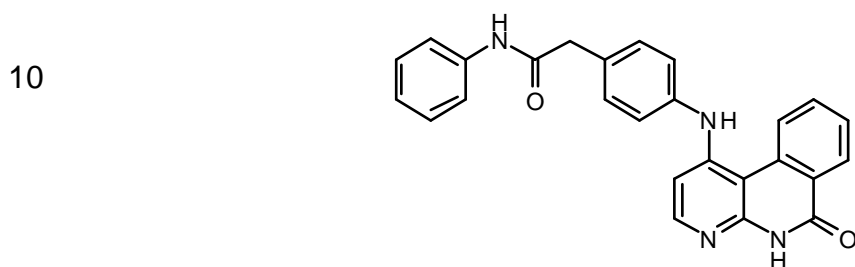
**83** (550 mg, 2.17 mmoles), 2-(4-aminofenil)acetato de metilo (376 mg, 2.28 mmoles), y HCl (0.65 mL, 2.17 mmoles, 4.0 M en dioxano) se suspendieron en NMP (5 mL), y se agitaron durante 3 h a 140 °C. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 mL), y se agitaron durante 30 min. El precipitado resultante

35

se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío.

- 5 El intermediario éster metílico (750 mg, 2.09 mmoles) y LiOH (150 mg, 6.26 mmoles) se disolvieron en THF (4 mL) y H<sub>2</sub>O (4 mL), y se agitaron durante 48 h a temperatura ambiente. Se removió el THF, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se acidificó a pH = 5 con 1M HCl. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **302** (550 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>HNMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 3.52(s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.84-8.90 (m, 2H). LC-MS (M+H = 346, obs. = 346).

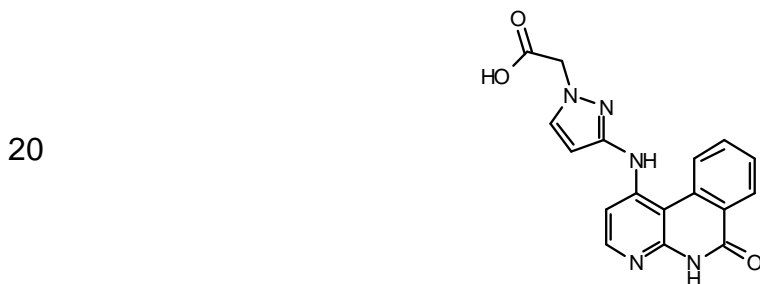
#### Ejemplo 303



#### 2-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-N-fenilacetamida (303)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **300** usando **302** (50 mg, 0.14 mmoles), y anilina para proporcionar **303**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421).

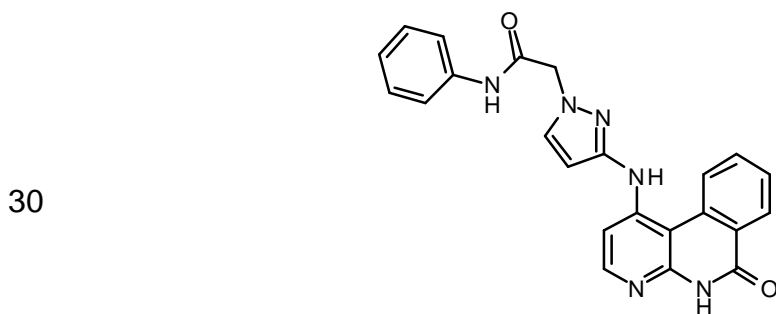
#### Ejemplo 304



#### Ácido 2-(3-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acético (304)

- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **299** usando **83** y 2-(3-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo para proporcionar **304**. LC-MS (M+H = 336, obs. = 336).

#### Ejemplo 305

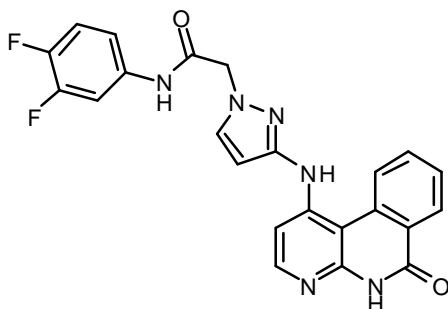


#### 2-(3-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-fenilacetamida (305)

- 35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **300** usando **304** y anilina para proporcionar **305**. LC-MS (M+H = 411, obs. = 411).

**Ejemplo 306**

5



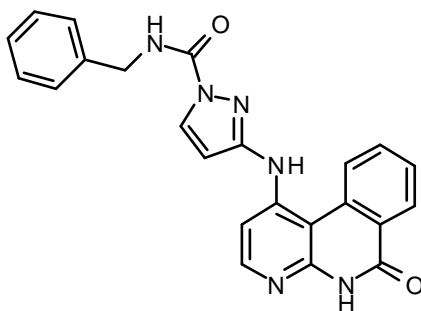
N-(3,4-Difluorofenil)-2-(3-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida (306)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando 304 y 3,4-di-fluoroanilina para proporcionar 306. LC-MS (M+H = 447, obs. = 447).

**Ejemplo 307**

15



-Bencil-3-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida (307)

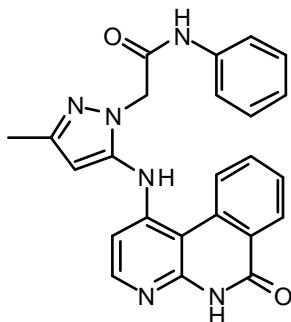
20

El intermediario ácido carboxílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 299 usando 83 y éster metílico de ácido 3-amino-pirazol-1-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico y bencilamina para proporcionar 307. LC-MS (M+H = 411, obs. = 411).

**Ejemplo 308**

25



30

2-(3-Metil-5-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-fenilacetamida (308)

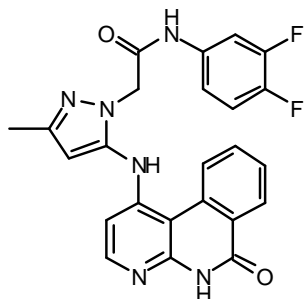
El intermediario ácido carboxílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 299 usando 83 y éster metílico de ácido (5-amino-3-metil-pirazol-1-il)-acético.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300

usando el intermediario ácido carboxílico y anilina para proporcionar **308**. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425).

### Ejemplo 309

5

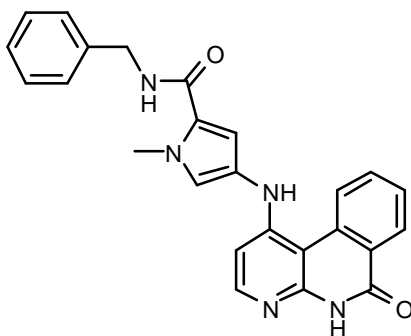


### N-(3,4-difluorofenil)-2-(3-metil-5-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida (309)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **300** usando el intermediario ácido carboxílico del ejemplo **308** y 3,4-di-fluoroanilina para proporcionar **309**. LC-MS (M+H = 461, obs. = 461).

### Ejemplo 310

15



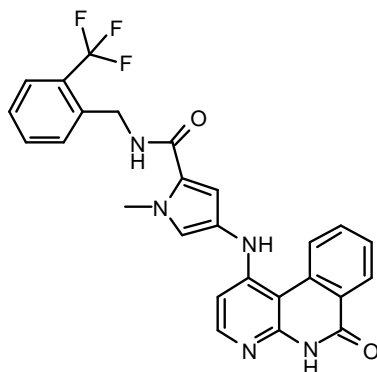
### N-Bencil-1-metil-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirrol-2-carboxamida (310)

El intermediario ácido carboxílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **299** usando **83** y éster metílico de ácido 4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **300** usando el intermediario ácido carboxílico y bencilamina para proporcionar **310**. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425).

### Ejemplo 311

30

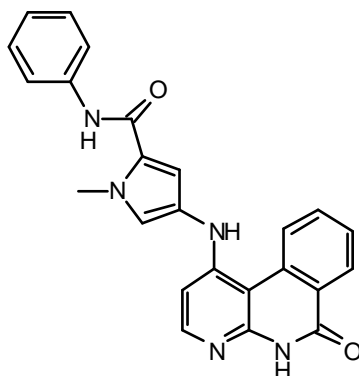


### 1-Metil-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol-2-carboxamida (311)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico del ejemplo 310 y 2-trifluorometil-bencilamina para proporcionar 311. LC-MS (M+H = 492, obs. = 492).

#### Ejemplo 312

5



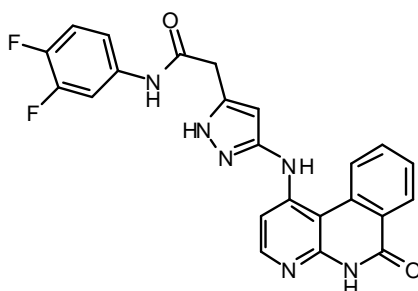
10

#### 1-Metil-4-(6-oxo-5,6-dihidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (312)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico del ejemplo 310 y anilina para proporcionar 312. LC-MS (M+H = 410, obs. = 410).

15

#### Ejemplo 313



20

#### N-(3,4-Difluorofenil)-2-(3-(6-oxo-5,6-dihidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-5-il)acetamida (313)

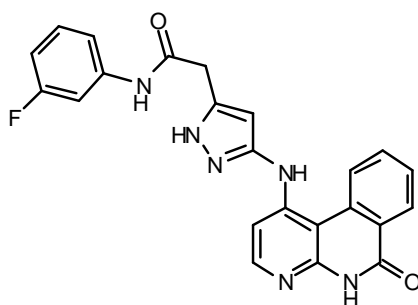
El intermediario ácido carboxílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 299 usando 83 y éster metílico de ácido (5-amino-2H-pirazol-3-il)-acético.

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico y 3,4-di-fluoroanilina para proporcionar 313. LC-MS (M+H = 447, obs. = 447).

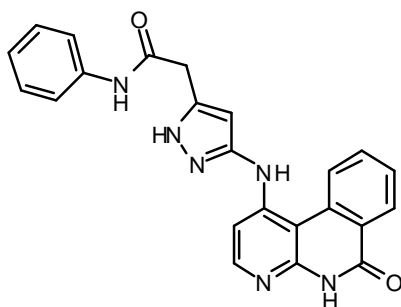
#### Ejemplo 314

30



N-(3-Fluorofenil)-2-(3-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-5-il)acetamida (314)

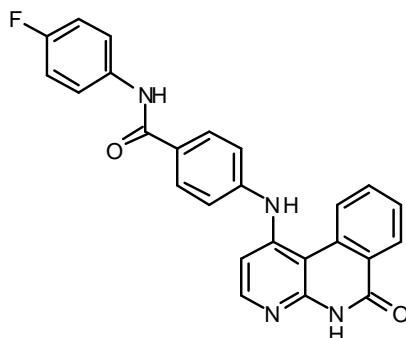
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico del ejemplo 313 y 3-fluoroanilina para proporcionar 314. LC-MS (M+H = 429, obs. = 429).

**Ejemplo 315**

10

2-(3-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-1H-pirazol-5-il)-N-fenilacetamida (315)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico del ejemplo 313 y anilina para proporcionar 315. LC-MS (M+H = 411, obs. = 411).

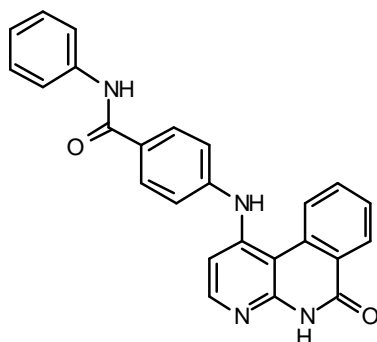
**Ejemplo 316**

20

N-(4-Fluorofenil)-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)benzamida (316)

25 El intermediario ácido carboxílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 299 usando 83 y éster metílico de ácido 4-amino-benzoico.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico y 4-fluoroanilina para proporcionar 316. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425).

**Ejemplo 317**

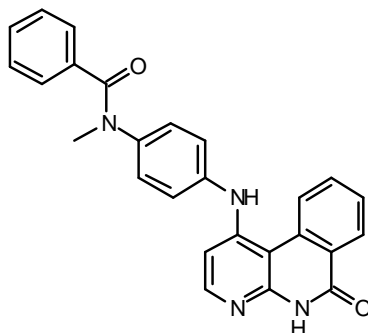
30

4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-N-fenilbenzamida (317)

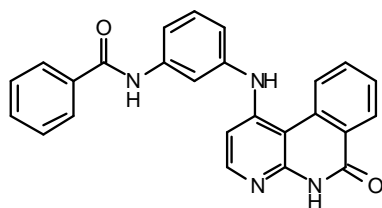
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico del ejemplo 316 y anilina para proporcionar 317. LC-MS (M+H = 407, obs. = 407).

5 **Ejemplo 318**

10

N-Metil-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (318)

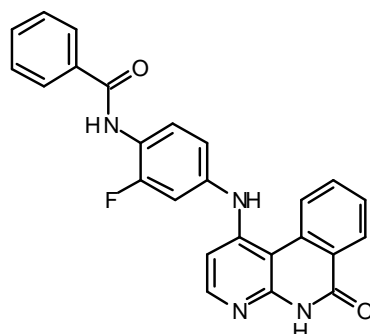
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando 83 y N-(4-Amino-fenil)-N-metil-benzamida para proporcionar 318. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421).

15 **Ejemplo 319**20 N-(3-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (319)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando 83 y N-(3-Amino-fenil)-benzamida para proporcionar 319. LC-MS (M+H = 407, obs. = 407).

**Ejemplo 320**

25

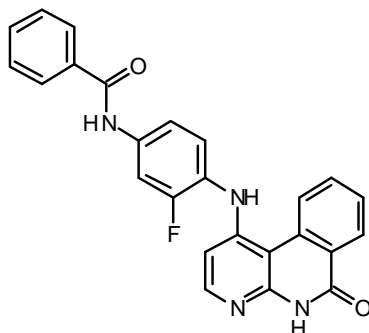
30 N-(2-Fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (320)

La mezcla de reacción de 83 (80 mg, 0.35 mmoles), N-(4-(4-amino-2-fluorofenilamino)fenil)benzamida (96 mg, 0.42 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (12 mg, 0.05 mmoles), X-Phos (50 mg, 0.10 mmoles), y NaOtBu (67 mg, 0.69 mmoles) en dioxano (2 mL) se agitó a 100 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar 320 (23 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425).

35

**Ejemplo 321**

5



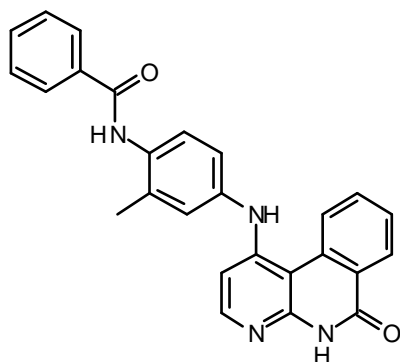
N-(3-Fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (321)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 320 usando **83** (80 mg, 0.35 mmoles) y N-(4-(4-amino-3-fluorofenilamino)fenil)benzamida (96 mg, 0.42 mmoles) para proporcionar **321**. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425).

**Ejemplo 322**

15

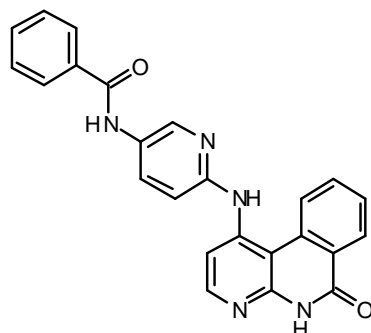


N-(2-Metil-4-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (322)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y N-(4-amino-2-metil-fenil)-benzamida para proporcionar **322**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421).

**Ejemplo 323**

25



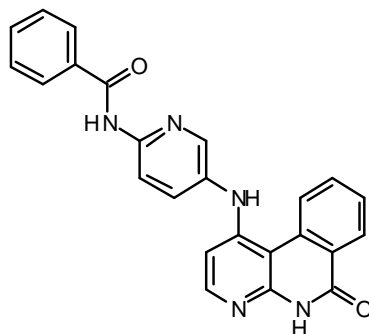
N-(6-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piridin-3-il)benzamida (323)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 320 usando **83** y N-(6-amino-piridin-3-il)-benzamida para proporcionar **323**. LC-MS (M+H = 408, obs. = 408).



**Ejemplo 324**

5

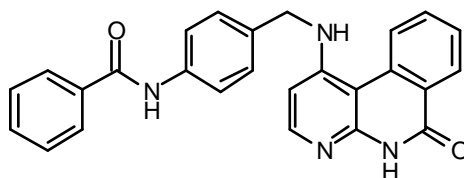
N-(5-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piridin-2-il)benzamida (324)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 320 usando **83** y N-(6-amino-piridin-2-il)-benzamida para proporcionar **324**. LC-MS (M+H = 408, obs. = 408).

**Ejemplo 325**

15

N-(4-((6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)metil)fenil)benzamida (325)

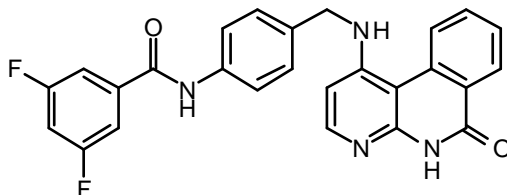
20

**83** (200 mg, 0.87 mmoles), 4-(aminometil)anilina (169 mg, 1.39 mmoles), y  $K_2CO_3$  (240 mg; 1.73 mmoles) se suspendieron en iPrOH (5 mL), y se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción cruda se filtró para proporcionar el intermediario deseado.

El intermediario anilina, ácido benzoico (23 mg, 0.19 mmoles), HATU (75 mg, 0.20 mmoles), y TEA (0.04 mL, 0.32 mmol; 2.00 eq.) se suspendieron en DMF (1 mL), y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$ . El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **326** (49 mg, 74 % de rendimiento). LC-MS (M+H = 421, obs. = 421).

**Ejemplo 326**

25

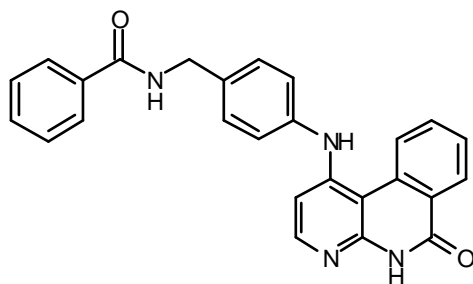
3,5-Difluoro-N-(4-((6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino) metil)fenil)benzamida (326)

30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 325 usando el intermediario anilina y ácido 3,5-di-fluorobenzoico para proporcionar **326**. LC-MS (M+H = 457, obs. = 457).

**Ejemplo 327**

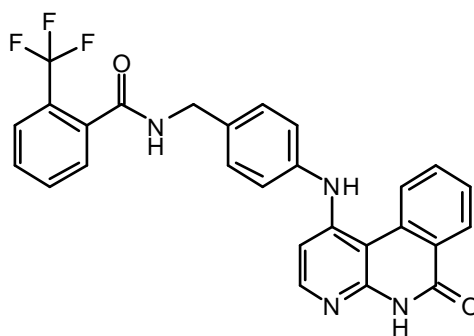
5



N-(4-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)encil)benzamida (327)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 320 usando **83** y N-(4-amino-bencil)-benzamida para proporcionar **327**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421).

10 **Ejemplo 328**



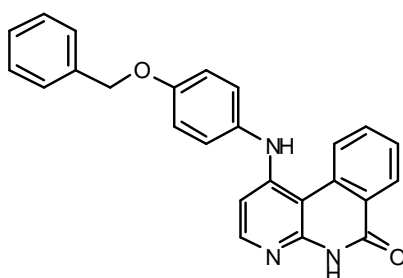
15

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)encil)-2-(trifluorometil)benzamida (328)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 320 usando **83** y N-(4-amino-bencil)-2-trifluoro-metil-benzamida para proporcionar **328**. LC-MS (M+H = 489, obs. = 489).

20

**Ejemplo 329**



25

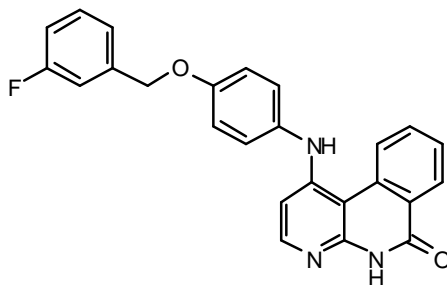
1-(4-(Benciloxi)fenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (329)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 4-benciloxi-fenilamina para proporcionar **329**. LC-MS (M+H = 394, obs. = 394).

30

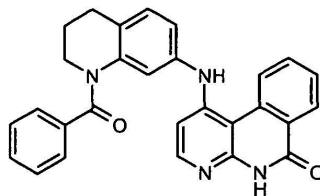
**Ejemplo 330**

5



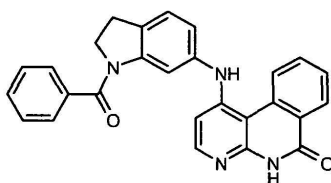
1-(4-(3-Fluorobenciloxi)fenilamino)benzo [c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (330)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina para proporcionar **330**. LC-MS (M+H = 412, obs. = 412).

10 **Ejemplo 331**

1-(1-Benzoil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (331)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y (7-amino-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-fenil-metanona para proporcionar **331**. LC-MS (M+H = 447, obs. = 447).

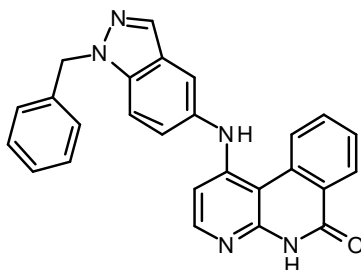
**Ejemplo 332**

1-(1-Benzoilindolin-5-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (332)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y (6-amino-2,3-dihidro-indol-1-il)-fenil-metanona para proporcionar **332**. LC-MS (M+H = 433, obs. = 433).

**Ejemplo 333**

25

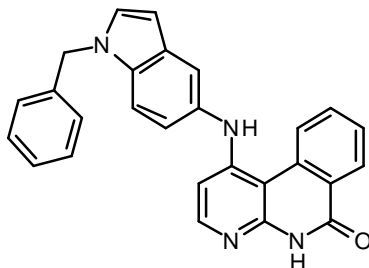


1-(1-Bencil-1H-indazol-5-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (333)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 1-bencil-1H-indazol-5-ilamina para proporcionar **333**. LC-MS (M+H = 418, obs. = 418).

**Ejemplo 334**

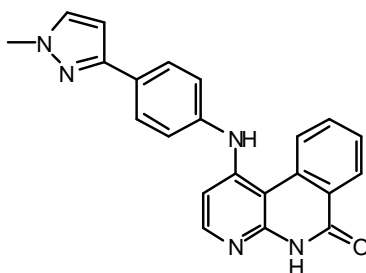
5

10 1-(1-Bencil-1H-indol-5-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (334)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 1-bencil-1H-indol-5-ilamina para proporcionar **334**. LC-MS (M+H = 417, obs. = 417).

**Ejemplo 335**

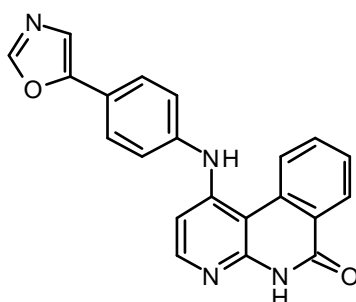
15

1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)fenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (335)

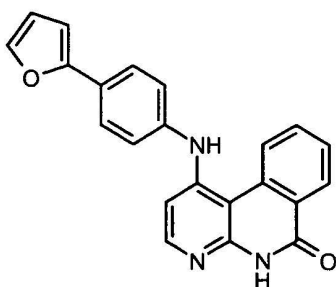
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenilamina para proporcionar **335**. LC-MS (M+H = 368, obs. = 368).

**Ejemplo 336**

25

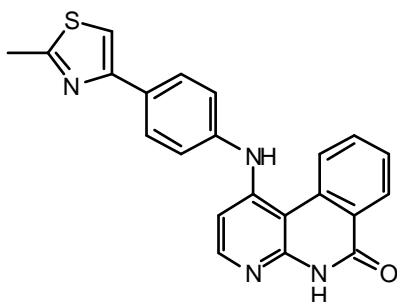
1-(4-(Oxazol-5-il)fenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (336)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 4-oxazol-5-il-fenilamina para proporcionar **336**. LC-MS (M+H = 355, obs. = 355).

**Ejemplo 337**

1-(4-(Furan-2-il)fenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (337)

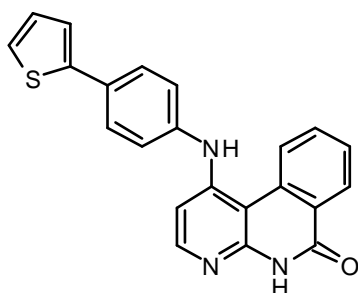
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 4-furan-2-il-fenilamina para proporcionar **337**. LC-MS (M+H = 354, obs. = 354).

**Ejemplo 338**

10

1-(4-(2-Metiltiazol-4-il)fenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (338)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilamina para proporcionar **338**. LC-MS (M+H = 385, obs. = 385).

**Ejemplo 339**

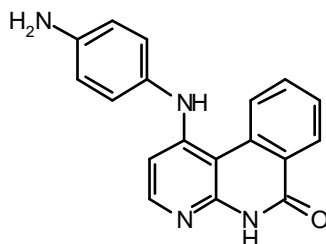
20

1-(4-(Tiofen-2-il)fenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (339)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y 4-tiofen-2-il-fenilamina para proporcionar **339**. LC-MS (M+H = 370, obs. = 370).

**Ejemplo 340**

5

1-(4-Aminofenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (340)

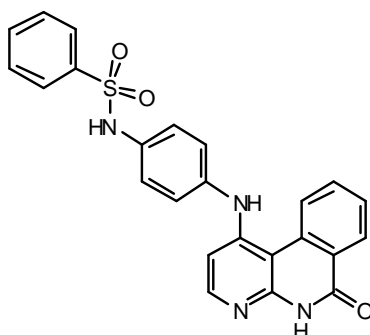
10

**83** (500 mg, 1.87 mmoles), y 4-aminofenilcarbamato de *ter*-butilo (428 mg, 2.06 mmoles) se suspendieron en NMP (4 mL), se agitaron durante la noche a 125 °C. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O, se filtró, y se lavó con H<sub>2</sub>O.

El intermediario protegido con Boc y TFA (2 mL) se suspendieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se removió el solvente, y 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso fue añadido. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **340** (410 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 303, obs. = 303).

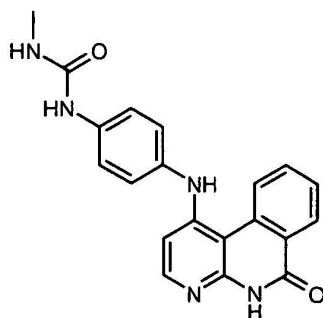
15 **Ejemplo 341**

20

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)bencensulfonamida (341)

25

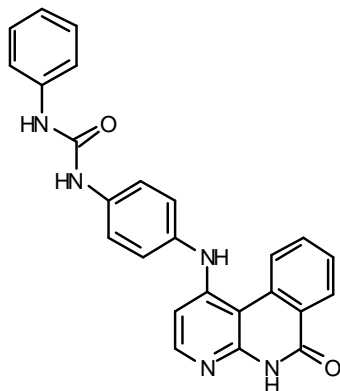
**340** (40 mg, 0.13 mmoles), DIEA (34 mg, 0.26 mmoles), y cloruro de bencensulfonilo (47 mg, 0.26 mmoles) se suspendieron en DME (2 mL), y se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. El precipitado formado durante la reacción se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó al vacío para proporcionar **341** (20 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 443, obs. = 443).

**Ejemplo 342**1-Metil-3-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)urea (342)

**340** (40 mg, 0.13 mmoles), DIEA (34 mg, 0.26 mmoles), e isocianatometano (11 mg, 0.18 mmoles) se suspendieron en DMSO (1 mL), y se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O, se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **342** (23 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 361, obs. = 361).

### 5 Ejemplo 343

10



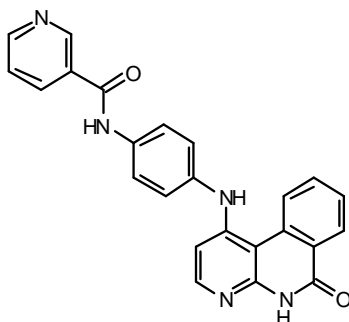
1-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-3-fenilurea (343)

15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **342** usando **340** y isocianato-benceno para proporcionar **343**. LC-MS (M+H = 422, obs. = 422).

### Ejemplo 344

20



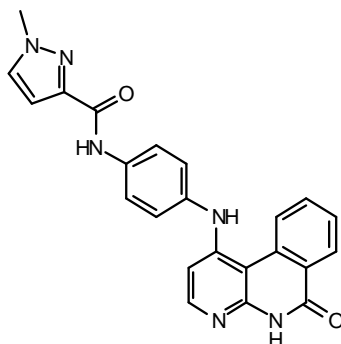
N-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)nicotinamida (344)

25

**340** (35 mg, 0.12 mmoles), DIEA (0.04 mL, 0.23 mmoles), ácido nicotínico (17 mg, 0.14 mmoles), y Bop-Cl (44 mg; 0.17 mmoles) se suspendieron en DMF (1 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de producto cruda se purificó directamente vía HP-LC para proporcionar **344** (35 mg, 58 % de rendimiento). LC-MS (M+H = 408, obs. = 408).

### Ejemplo 345

30

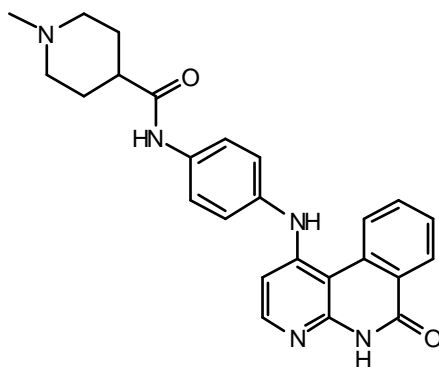


1-Metil-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (345)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico para proporcionar 345. LC-MS (M+H = 411, obs. = 411).

5 **Ejemplo 346**

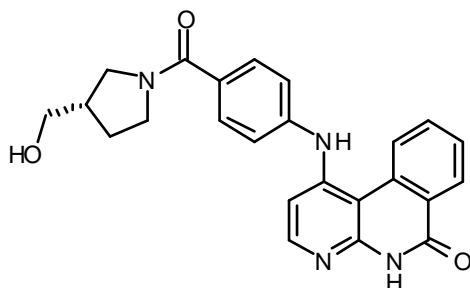
10

1-Metil-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)piperidin-4-carboxamida (346)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico para proporcionar 346. LC-MS (M+H = 428, obs. = 428).

**Ejemplo 347**

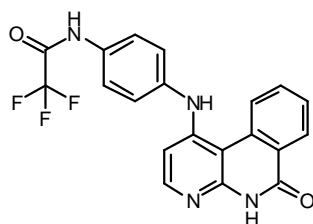
20

1-[4-((S)-3-Hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (347)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico del ejemplo 316 y (S)-1-pirrolidin-3-il-metanol para proporcionar 317. LC-MS (M+H = 407, obs. = 407).

**Ejemplo 348**

30

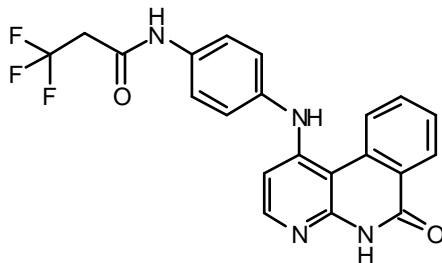
2,2,2-Trifluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)acetamida (348)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida para proporcionar **348**. LC-MS (M+H = 399, obs. = 399).

#### Ejemplo 349

5

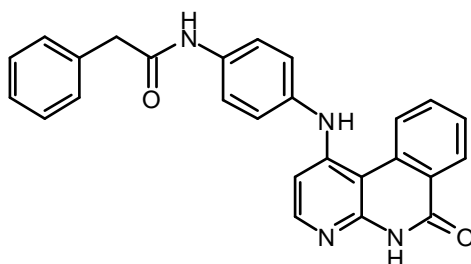


#### 3,3,3-Trifluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)propanamida (349)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-3,3,3-trifluoro-propionamida para proporcionar **349**. LC-MS (M+H = 413, obs. = 413).

#### Ejemplo 350

15

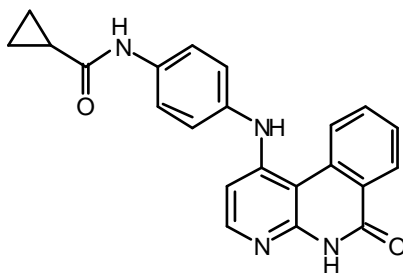


#### N-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-fenilacetamida (350)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2-fenil-acetamida para proporcionar **350**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421).

#### Ejemplo 351

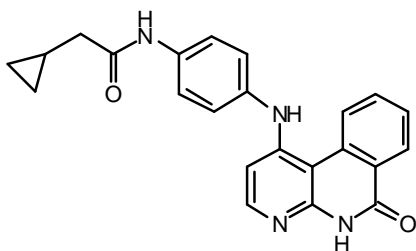
25



#### N-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)ciclopropanocarboxamida (351)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y (4-amino-fenil)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico para proporcionar **351**. LC-MS (M+H = 371, obs. = 371).

#### Ejemplo 352



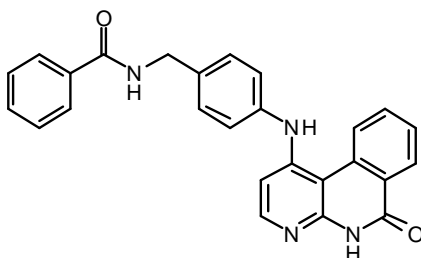
5

2-Ciclopropil-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)acetamida (352)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 267 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2-ciclopropil-acetamida para proporcionar **352**. LC-MS (M+H = 385, obs. = 385).

**Ejemplo 353**

10

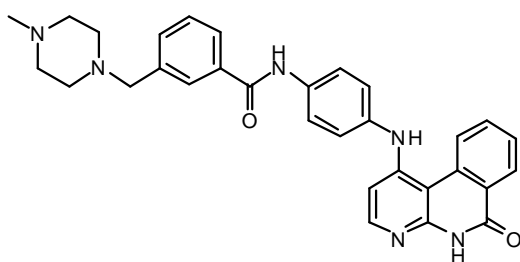


N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)bencil)benzamida (353)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 327 usando el intermediario bencilamina y ácido benzoico para proporcionar **353**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421).

**Ejemplo 354**

20

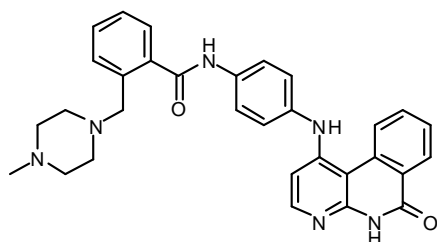


3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (354)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando **340** y ácido 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico para proporcionar **354**. LC-MS (M+H = 519, obs. = 519).

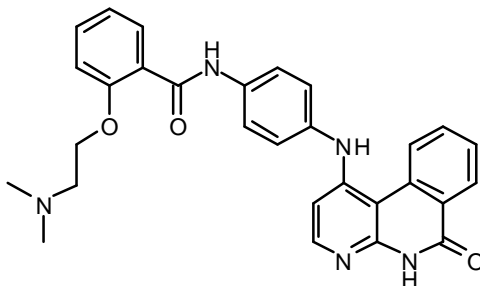
**Ejemplo 355**

30



2-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (355)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico para proporcionar 355. LC-MS (M+H = 519, obs. = 519).

5 **Ejemplo 356**

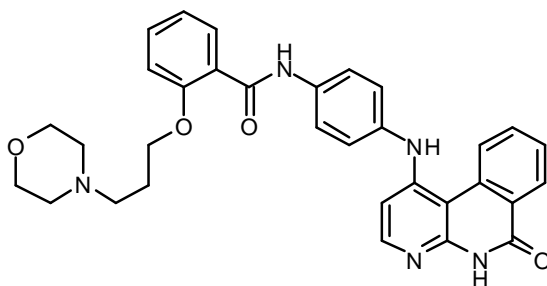
10

2-(2-(Dimetilamino)etoxi)-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (356)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 2-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoico para proporcionar 356. LC-MS (M+H = 494, obs. = 494).

**Ejemplo 357**

15



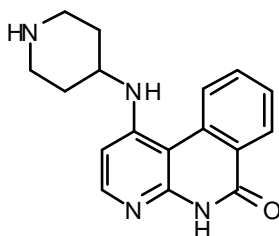
20

2-(3-Morfolinopropoxi)-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (357)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-benzoico para proporcionar 357. LC-MS (M+H = 550, obs. = 550).

**Ejemplo 358**

25

1-(Piperidin-4-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (358)

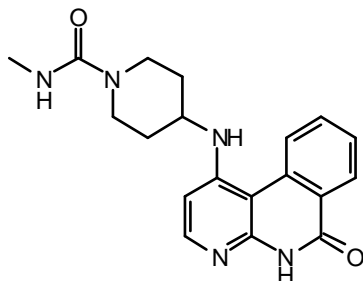
30 **83** (2.0 g, 8.67 mmoles), 4-aminofenilcarbamato de ter-butilo (2.6 g, 13.01 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 g, 13.01 mmoles) se suspendieron en NMP (15 mL), y se agitaron durante 40 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H<sub>2</sub>O, se filtró, y se lavó con H<sub>2</sub>O.

35 El intermediario protegido con Boc y HCl (15 mL, 4 M en dioxano) se suspendieron en MeOH (30 mL), y se agitaron durante 3 h a temperatura ambiente. Se removió el solvente, y se añadió 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó al vacío para proporcionar **358** (2.45 g, 96 % de rendimiento) como un

sólido. LC-MS (M+H = 295, obs. = 295).

#### Ejemplo 359

5

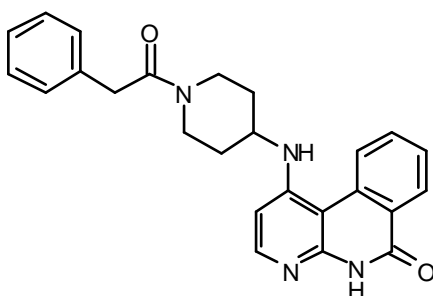


#### N-Metil-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-carboxamida (359)

10 **358** (50 mg, 0.17 mmoles) e isocianatometano (15 mg, 0.25 mmoles) se suspendieron en DCE (2 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El material crudo se purificó directamente vía HPLC para proporcionar **359** (26 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 351, obs. = 351).

#### Ejemplo 360

15

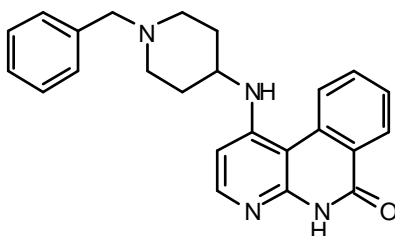


20 1-(1-(2-Fenilacetil)piperidin-4-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (360)

Ácido fenilacético (10 mg, 0.07 mmoles), DIEA (28 mg, 0.22 mmoles), y HATU (28 mg, 0.07 mmoles) se disolvieron en DMF (1 mL), y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió **358** (17 mg, 0.06 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h a temperatura ambiente. El material crudo se purificó directamente vía HPLC para proporcionar **360** (10 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 413, obs. = 413).

25 **Ejemplo 361**

30



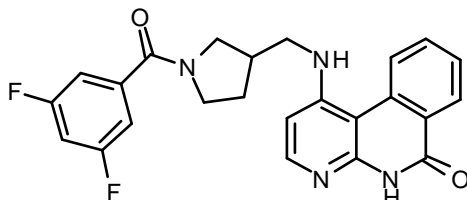
1-(1-(Bencil)piperidin-4-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (361)

35 **358** (60 mg, 0.20 mmoles) y benzaldehído (0.03 mL, 0.26 mmoles) se suspendieron en DCE (4 mL), y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (130 mg, 0.61 mmoles) fue añadido, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 1NHCl y el material crudo se purificó directamente vía HPLC para proporcionar **361** (22 mg, 28 % de rendimiento) como un

sólido. LC-MS (M+H = 385, obs. = 385).

### Ejemplo 362

5



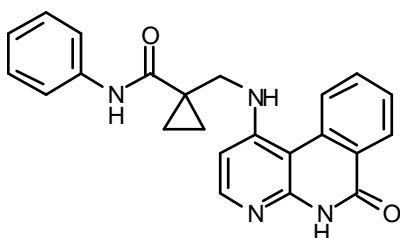
### 1-((1-(3,5-Difluorobenzoyl)pirrolidin-3-il)metilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (362)

10 El intermediario amina fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 358 usando **83** y éster ter-butílico de ácido 3-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 360 usando el intermediario de amina y ácido 3,5-di-fluorobenzoico para proporcionar **362**. LC-MS (M+H = 435, obs. = 435).

### 15 Ejemplo 363

20



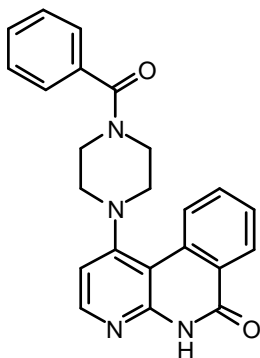
### 1-((6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)metil)-N-fenilciclopropanocarboxamida (363)

El intermediario ácido carboxílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 299 usando **83** y éster metílico de ácido 1-aminometil-ciclopropanocarboxílico.

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 300 usando el intermediario ácido carboxílico y anilina para proporcionar **363**. LC-MS (M+H = 385, obs. = 385).

### Ejemplo 364

30



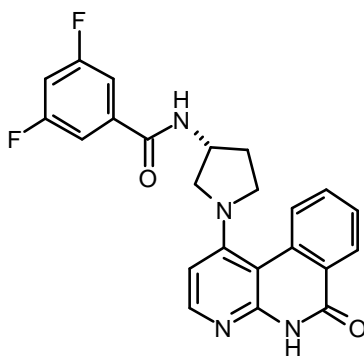
1-(4-Benzoilpiperazin-1-il)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (364)

El intermediario amina fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 358 usando **83** y éster ter-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico.

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 360 usando el intermediario de amina y ácido benzoico para proporcionar **364**. LC-MS (M+H = 385, obs. = 385).

**Ejemplo 365**

10

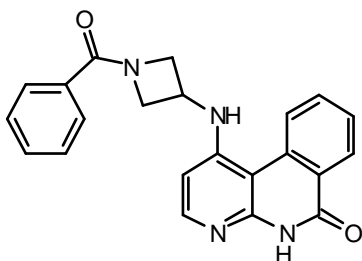
(R)-3,5-Difluoro-N-(1-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-il)pirrolidin-3-il)benzamida (365)

15 El intermediario amina fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 358 usando **83** y éster ter-butílico de ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 360 usando el intermediario de amina y ácido 3,5-di-fluorobenzoico para proporcionar **365**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421).

**Ejemplo 366**

20

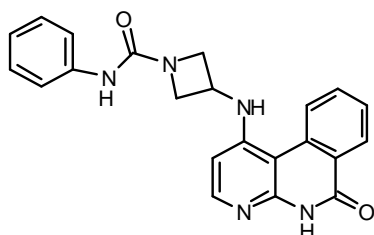
1-(1-Benzoilazetidín-3-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (366)

El intermediario amina fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 358 usando **83** y éster ter-butílico de ácido 3-amino-azetidín-1-carboxílico.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 360 usando el intermediario de amina y ácido benzoico para proporcionar **366**. LC-MS (M+H = 371, obs. = 371).

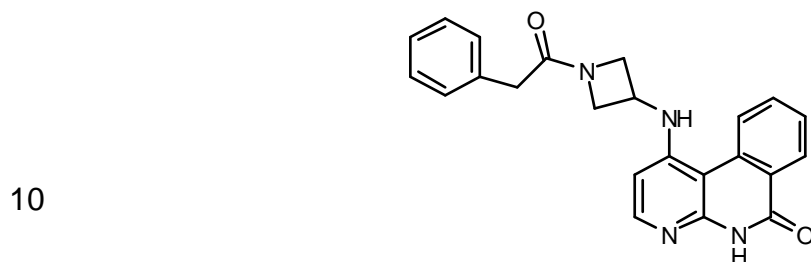
**Ejemplo 367**

30

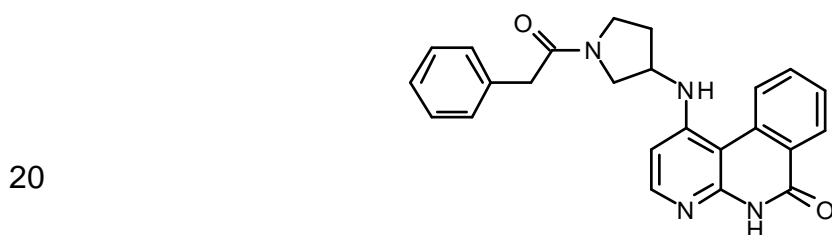


3-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-N-fenilazetidín-1-carboxamida (367)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 359 usando el intermediario de amina del ejemplo 366 e isocianato benceno para proporcionar 367. LC-MS (M+H=386, obs.= 386).

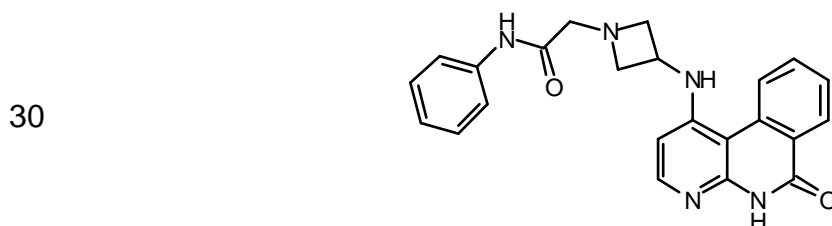
**Ejemplo 368**1-(1-(2-Fenilacetil)azetidín-3-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (368)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 360 usando el intermediario de amina del ejemplo 366 y ácido fenilacético para proporcionar 368. LC-MS (M+H = 385, obs. = 385).

**Ejemplo 369**1-(1-(2-Fenilacetil)pirrolidin-3-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (369)

El intermediario amina fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 358 usando 83 y éster ter-butílico de ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico.

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 360 usando el intermediario de amina y ácido fenilacético para proporcionar 369. LC-MS (M+H = 399, obs. = 399).

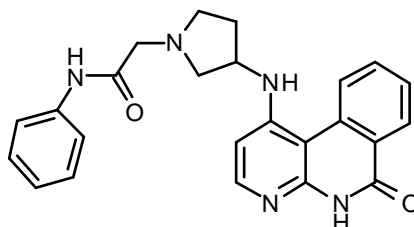
**Ejemplo 370**2-(3-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)azetidín-1-il)-N-fenilacetamida (370)

El intermediario de amina del Ejemplo 366 (60 mg, 0.16 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33 mg, 0.24 mmoles), y 2-cloro-N-

fenilacetamida (26 mg, 0.16 mmoles) se suspendieron en MeOH (2 mL), y se agitaron durante 40 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente vía HP-LC para proporcionar **370** (5 mg, 6% de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 400, obs. = 400).

### Ejemplo 371

5

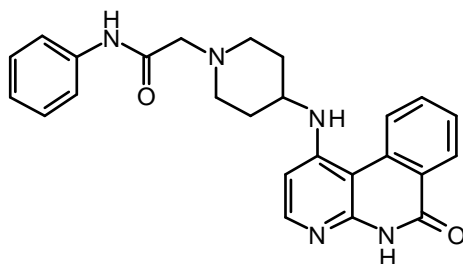


### 10 2-(3-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)pirrolidin-1-il)-N-fenilacetamida (371)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **370** usando el intermediario de amina del ejemplo **369** y 2-cloro-N-fenilacetamida para proporcionar **371**. LC-MS (M+H = 414, obs. = 414).

### Ejemplo 372

15

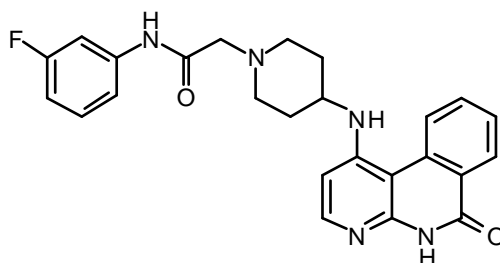


### 20 2-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)-N-fenilacetamida (372)

**83** (200 mg, 0.87 mmoles), 2-(4-aminociclohexil)-N-fenilacetamida \*2HCl (278 mg, 0.91 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (360 mg, 2.6 mmoles) se suspendieron en NMP (2 mL), y se agitaron durante 90 min. a 130 °C en microondas. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente vía HP-LC para proporcionar **372** (60 mg, 16% de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 428, obs. = 428).

### 25 Ejemplo 373

30

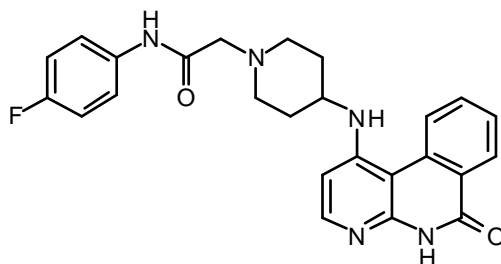


### N-(3-Fluorofenil)-2-(4-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)acetamida (373)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **372** usando **83** y 2-(4-amino-piperidin-1-il)-N-(3-fluoro-fenil)-acetamida para proporcionar **373**. LC-MS (M+H = 446, obs. = 446).

### 35 Ejemplo 374



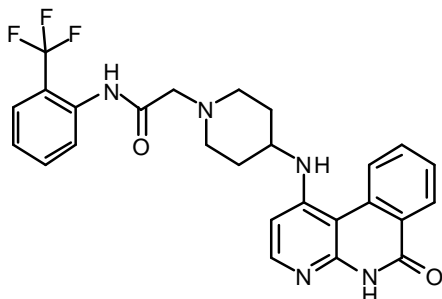


5

N-(4-Fluorofenil)-2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)acetamida (374)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 372 usando **83** y 2-(4-amino-piperidin-1-il)-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida para proporcionar **374**. LC-MS (M+H = 446, obs. = 446).

10 **Ejemplo 375**

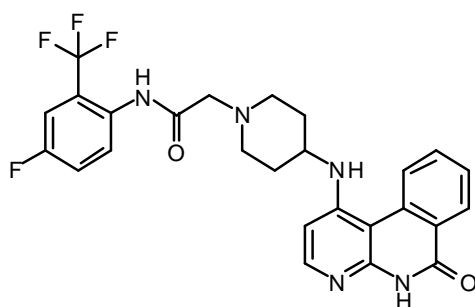


15

2-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)-N-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida (375)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 372 usando **83** y 2-(4-amino-piperidin-1-il)-N-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida para proporcionar **375**. LC-MS (M+H = 496, obs. = 496).

**Ejemplo 376**



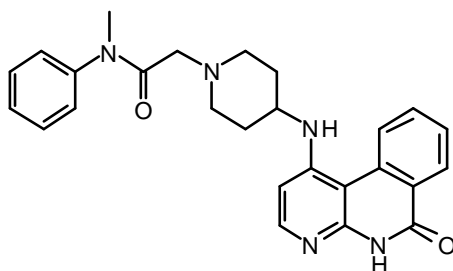
25

N-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)acetamida (376)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 372 usando **83** y 2-(4-amino-piperidin-1-il)-N-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-acetamida para proporcionar **376**. LC-MS (M+H = 514, obs. = 514).

**Ejemplo 377**

5



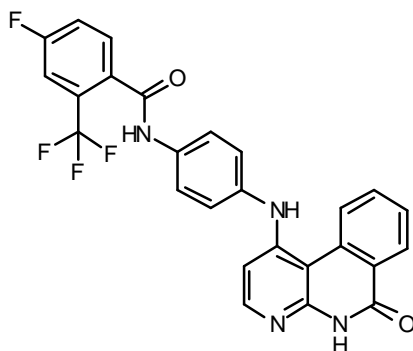
N-Metil-2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)-N-fenilacetamida (377)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 372 usando **83** y 2-(4-amino-piperidin-1-il)-N-metil-N-fenil-acetamida para proporcionar **377**. LC-MS (M+H = 442, obs. = 442).

**Ejemplo 378**

15



4-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (378)

20

Método 1: **83** (60 mg, 0.26 mmoles), N-(4-aminofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (116 mg, 0.39 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0.01 mmoles), X-Phos (10 mg, 0.02 mmoles), y NaOtBu (100 mg, 1.04 mmoles) se suspendieron en dioxano (2 mL), en frasco sellado se agitaron durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó al vacío para proporcionar **378** (10 mg, 14 % de rendimiento) como sólido pálido. LC-MS (M+H = 493, obs. = 493). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.21 (d, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.79 (m, 4H), 8.08 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

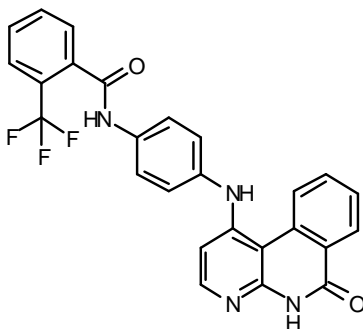
25

Método 2: A una suspensión de **83** (135 mg, 0.59 mmoles) en éter (10 mL) se le añadió HCl (1.17 mL, 1.00 M, 1.17 mmoles) en éter. La mezcla se agitó durante 3 h y el solvente se removió al vacío. A una suspensión de esta sal HCl en NMP (3 mL) se le añadió N-(4-aminofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (209 mg, 0.70 mmoles). La mezcla se agitó a 150 °C durante 3 h. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O. El producto precipitado resultante y el sólido se filtraron, se lavaron con H<sub>2</sub>O y MeOH, y se secaron al vacío para proporcionar **378** (210 mg, 73 % de rendimiento) como sólido pálido.

30

**Ejemplo 379**

35

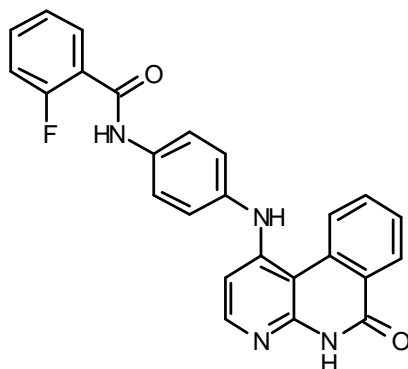


N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (379)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-aminofenil)-2-(trifluorometil) benzamida para proporcionar **379**. LC-MS (M+H = 475, obs. = 475). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) : δ 6.92(d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.79 (m, 4H), 8.08 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

**Ejemplo 380**

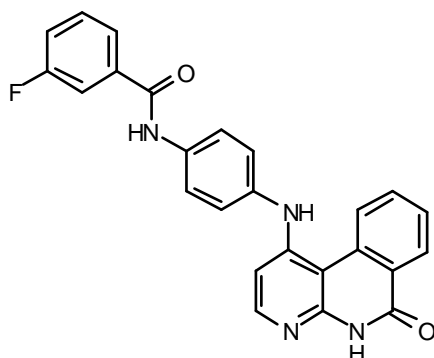
10

2-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (380)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-aminofenil)-2-fluoro benzamida para proporcionar **380**. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) : δ 6.92(d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.69 (m, 6H), 8.09 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

**Ejemplo 381**

20



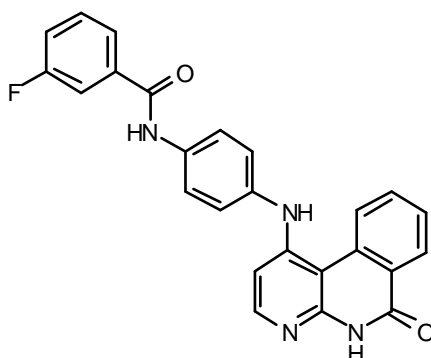
25

3-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (381)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-aminofenil)-3-fluoro benzamida para proporcionar **381**. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.93 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (m, 5H), 8.09 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.42 (s, 1H).

**Ejemplo 382**

5



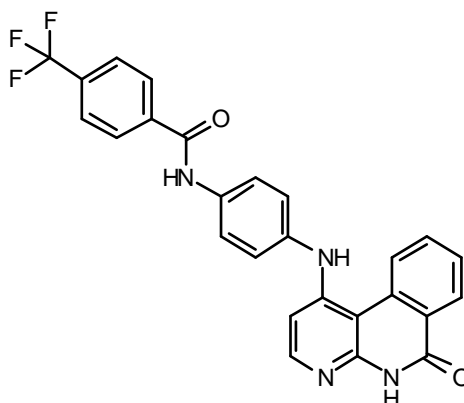
4-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihydro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (**382**)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **378**, método 1 usando **83** y N-(4-aminofenil)-4-fluoro benzamida para proporcionar **382**. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6) :  $\delta$  6.93(d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 8.09 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

#### Ejemplo 383

15



20

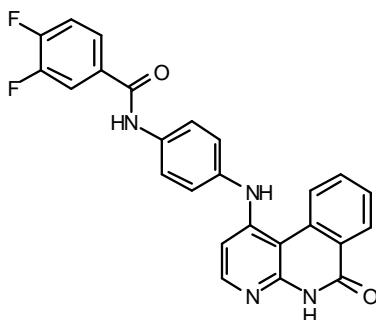
N-[4-(6-Oxo-5,6-dihydro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (**383**)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **378**, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-4-trifluorometil-benzamida para proporcionar **383**. LC-MS (M+H = 475, obs. = 475).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6) :  $\delta$  6.94(d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.77 (m, 3H), 8.10 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).

#### Ejemplo 384

30

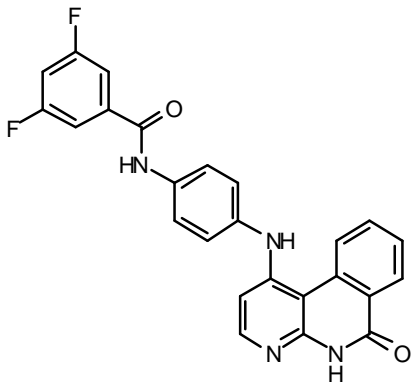


3,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (384)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-3,4-difluoro-benzamida para proporcionar **384**. LC-MS (M+H = 443, obs. = 443). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.94 (d, 1H), 7.192 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

**Ejemplo 385**

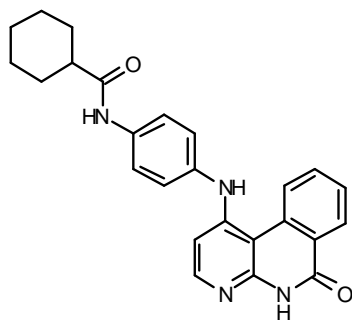
10

3,5-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (385)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-3,5-difluoro-benzamida para proporcionar **385**. LC-MS (M+H = 443, obs. = 443). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.96 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.73 (m, 4H), 8.12 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

**Ejemplo 386**

20



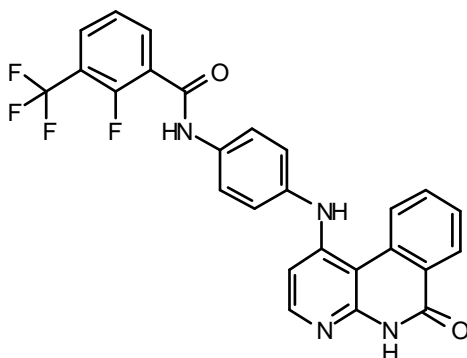
25

[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico (386)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y (4-amino-fenil)-amida de ácido ciclohexancarboxílico para proporcionar **386**. LC-MS (M+H = 413, obs. = 413). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.22 (m, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

**Ejemplo 387**

5



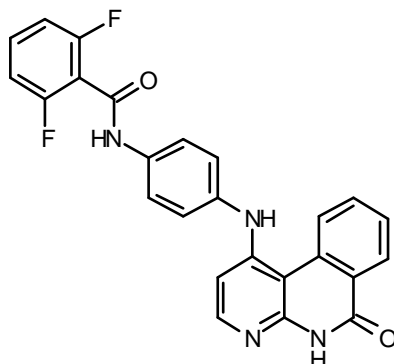
2-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (387)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2-fluoro-3-trifluorometil-benzamida para proporcionar **387**. LC-MS (M+H = 493, obs. = 493).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  6.95 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 8.02 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

#### Ejemplo 388

15



20

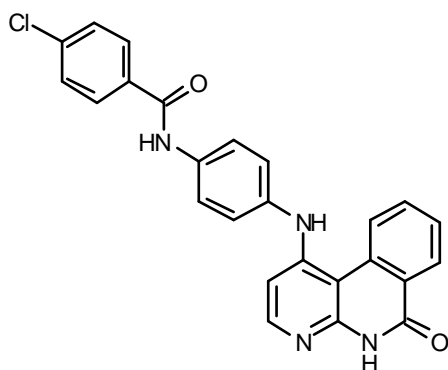
2,6-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (388)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2,6-difluoro-benzamida para proporcionar **388**. LC-MS (M+H = 443, obs. = 443).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  6.93 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

#### Ejemplo 389

30

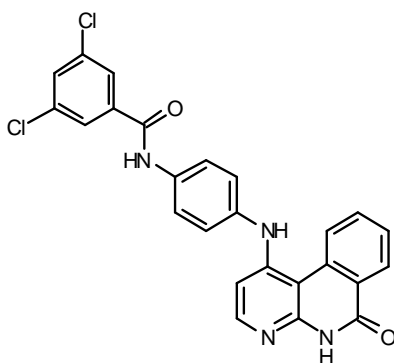


4-Cloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (389)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-4-cloro-benzamida para proporcionar **389**. LC-MS (M+H = 441, obs. = 441). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.93 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

**Ejemplo 390**

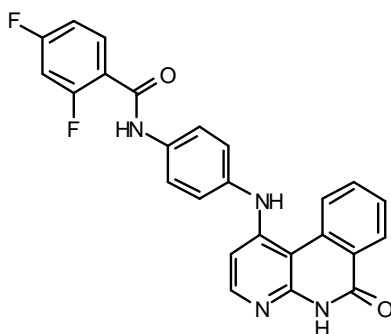
10

3,5-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (390)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-3,5-dicloro-benzamida para proporcionar **390**. LC-MS (M+H = 476, obs. = 476). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.95 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

**Ejemplo 391**

20



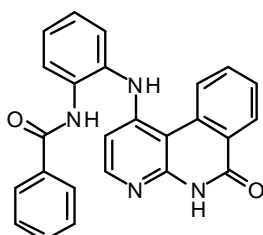
25

2,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (391)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2,4-fluoro-benzamida para proporcionar **391**. LC-MS (M+H = 443, obs. = 443). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.94 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

**Ejemplo 392**

35

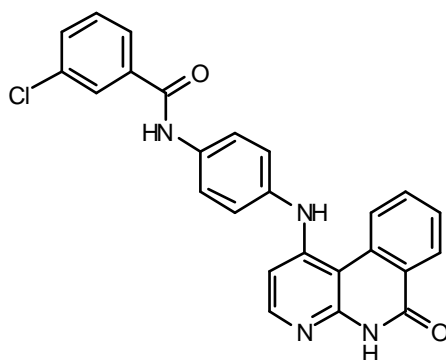


N-[2-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (392)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(2-amino-fenil)-benzamida para proporcionar **392**. LC-MS (M+H = 407, obs. = 407). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.03 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.82 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.84 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

**Ejemplo 393**

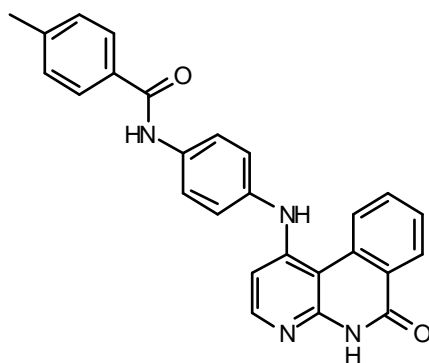
10

3-Cloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (393)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-Amino-fenil)-3-cloro-benzamida para proporcionar **393**. LC-MS (M+H = 441, obs. = 441). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.94 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

**Ejemplo 394**

20



25

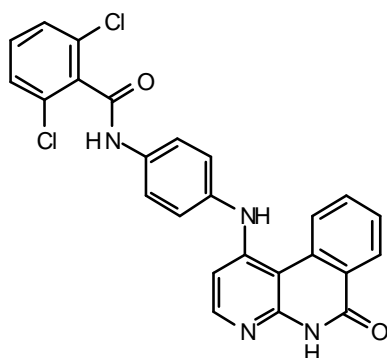
4-Metil-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (394)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-Amino-fenil)-4-metil-benzamida para proporcionar **394**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.39 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 10.15 (s, 1H).

**Ejemplo 395**



5



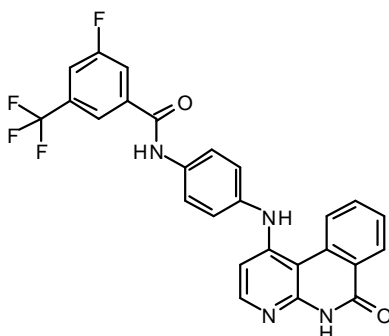
2,6-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (395)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-Amino-fenil)-2,6-di-cloro-benzamida para proporcionar **395**. LC-MS (M+H = 476, obs. = 476). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.94 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.8630 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

**Ejemplo 396**

15



20

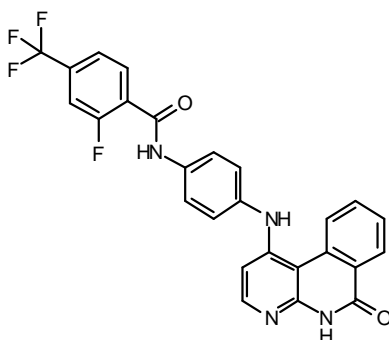
3-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (396)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida para proporcionar **396**. LC-MS (M+H = 493, obs. = 493). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.97 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.592 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.97 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.92 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

25

**Ejemplo 397**

30



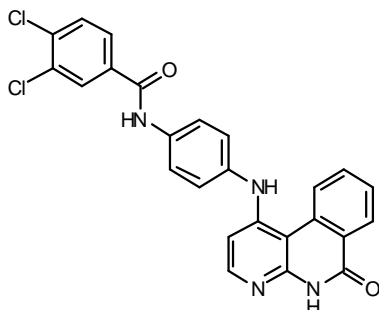
2-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (397)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378,

método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida para proporcionar **397**. LC-MS (M+H = 493, obs. = 493). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.97 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.97 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.92 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

### Ejemplo 398

5



10

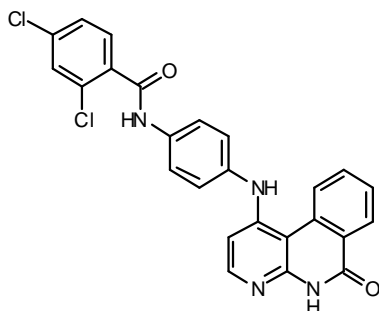
### 3,4-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (398)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **378**, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-3,4-di-cloro-benzamida para proporcionar **398**. LC-MS (M+H = 476, obs. = 476). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.94 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.3543 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

15

### Ejemplo 399

20



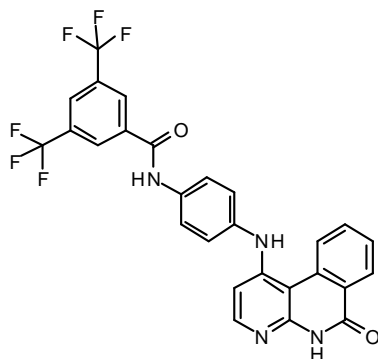
### 2,4-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (399)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **378**, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2,4-di-cloro-benzamida para proporcionar **399**. LC-MS (M+H = 476, obs. = 476). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.94 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

25

### Ejemplo 400

30



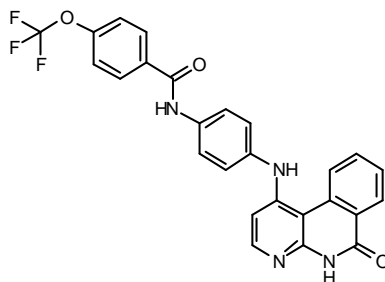
35

N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida (400)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-3,5-trifluorometil-benzamida para proporcionar **400**. LC-MS (M+H = 543, obs. = 543). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.98 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).

**Ejemplo 401**

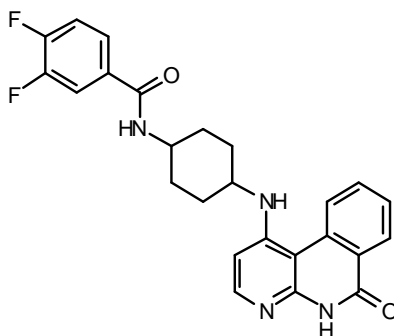
10

N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida (401)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-4-trifluorometoxi-benzamida para proporcionar **401**. LC-MS (M+H = 491, obs. = 491). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.98 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).

**Ejemplo 402**

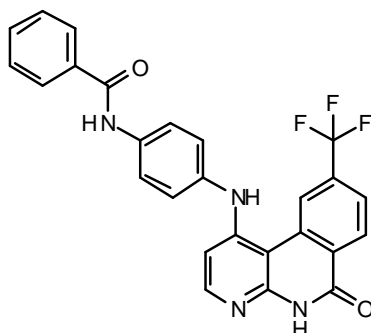
20

3,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-ciclohexil]-benzamida (402)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-ciclohexil)-3,4-difluoro-benzamida para proporcionar **402**. LC-MS (M+H = 449, obs. = 449). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.54 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).

**Ejemplo 403**

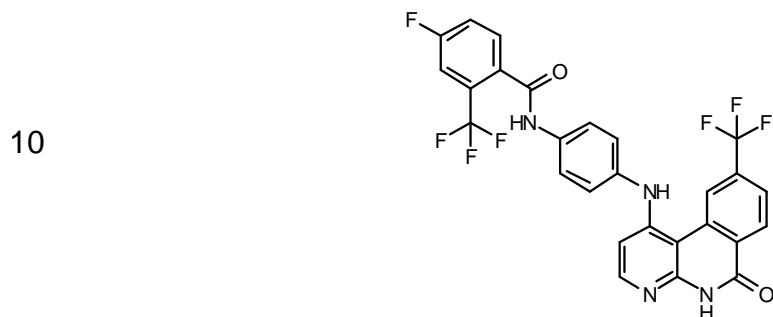
30



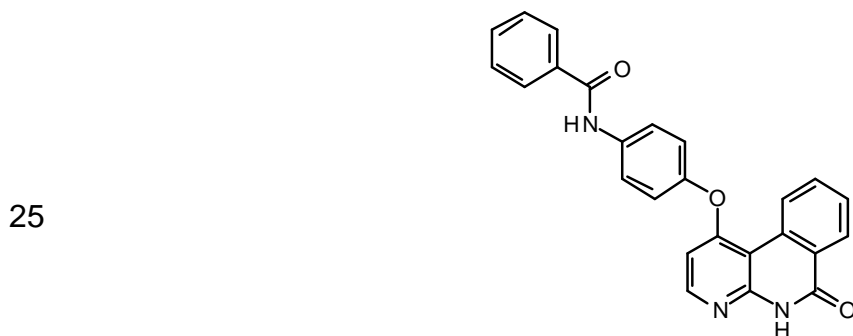
35

N-[4-(9-Trifluorometil-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (403)

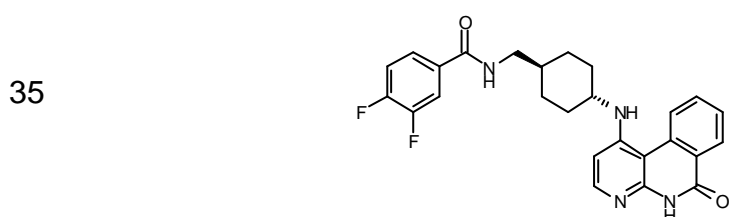
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 1-cloro-9-trifluorometil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona y N-(4-amino-fenil)-benzamida para proporcionar 403. LC-MS (M+H = 475, obs. = 475). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

**Ejemplo 404**4-Fluoro-N-[4-(9-trifluorometil-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (404)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 1-cloro-9-trifluorometil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida para proporcionar 404. LC-MS (M+H = 561, obs. = 561). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

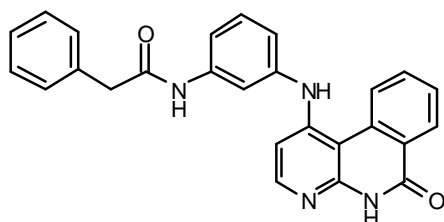
**Ejemplo 405**N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-benzamida (405)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando 83 y N-(4-hidroxi-fenil)-benzamida para proporcionar 405. LC-MS (M+H = 408, obs. = 408). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.94 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

**Ejemplo 406**

3,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-ciclohexilmetil]-benzamida (406)

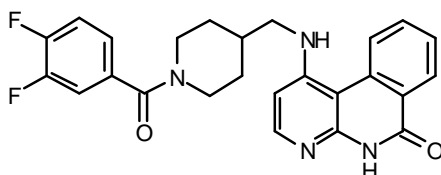
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y N-(4-amino-ciclohexilmetil)-3,4-difluoro-benzamida para proporcionar **406**. LC-MS (M+H = 463, obs. = 463). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.31 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

**Ejemplo 407**

10

N-[3-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-fenil-acetamida (407)

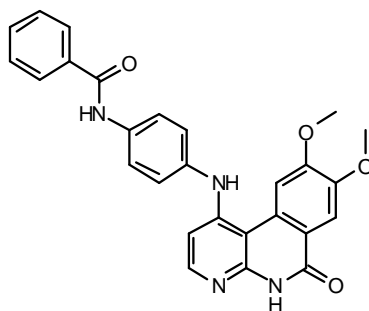
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y N-(3-amino-fenil)-2-fenil-acetamida para proporcionar **407**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 3.54 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

**Ejemplo 408**

20

1-[[1-(3,4-Difluoro-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-amino]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (408)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y (4-aminometil-piperidin-1-il)-(3,4-difluoro-fenil)-metanona para proporcionar **408**. LC-MS (M+H = 449, obs. = 449). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.58 (m, 5H), 1.85 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

**Ejemplo 409**

30

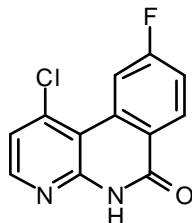
N-[4-(8,9-Dimetoxi-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (409)

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **211** y N-(4-amino-fenil)-benzamida para proporcionar **404**. LC-MS (M+H = 467, obs. = 467). <sup>1</sup>H

RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 10.19 (s, 1H).

#### Ejemplo 410

5

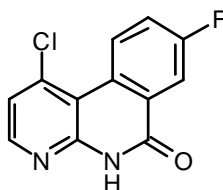


#### 1-Cloro-9-fluoro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (410)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (1.20 g, 4.72 mmoles) y ácido 5-fluoro-2-metoxicarbonilfenilborónico (1.03 g, 5.19 mmoles) para proporcionar **410** (250 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 249, obs. = 249).

#### Ejemplo 411

15

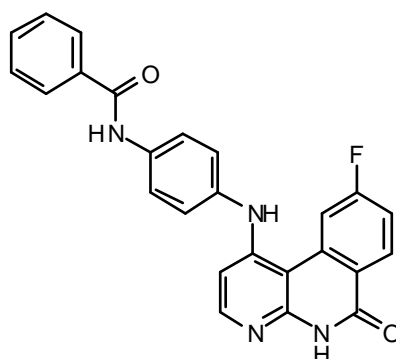


#### 1-Cloro-8-fluoro-5H-benzo[1,8]naftiridin-6-ona (411)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (1.20 g, 4.72 mmoles) y ácido 4-fluoro-2-metoxicarbonilfenilborónico (1.03 g, 5.19 mmoles) para proporcionar **411** (250 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (M+H = 249, obs. = 249).

#### Ejemplo 412

25



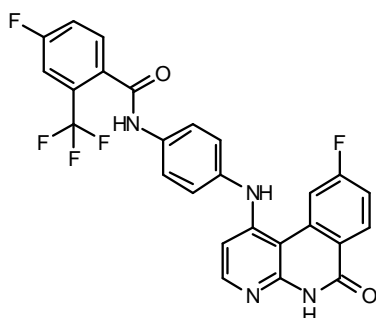
30

#### N-[4-(9-Fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (412)

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **410** y N-(4-amino-fenil)-benzamida para proporcionar **412**. LC-MS (M+H = 425, obs. = 425). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

**Ejemplo 413**

5

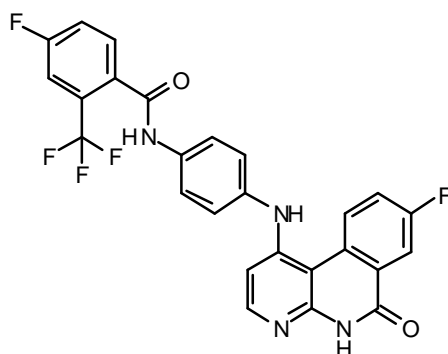
**4-Fluoro-N-[4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (413)**

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 410 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluoro-metil-benzamida para proporcionar 413. LC-MS (M+H = 511, obs. = 511). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

**Ejemplo 414**

15



20

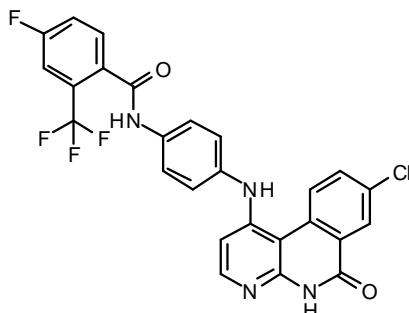
**4-Fluoro-N-[4-(8-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (414)**

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 411 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluoro-metil-benzamida para proporcionar 414. LC-MS (M+H = 511, obs. = 511). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

**Ejemplo 415**

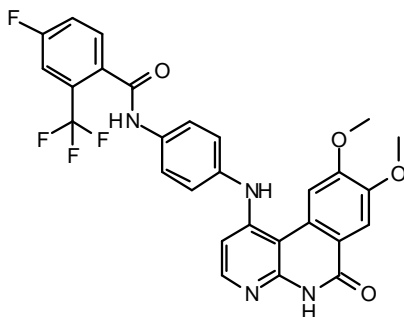
30

**4-Fluoro-N-[4-(8-cloro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (415)**

35

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 1,8-di-cloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluoro-metil-benzamida para proporcionar 415. LC-MS (M+H = 527, obs. = 527). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.78 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 416



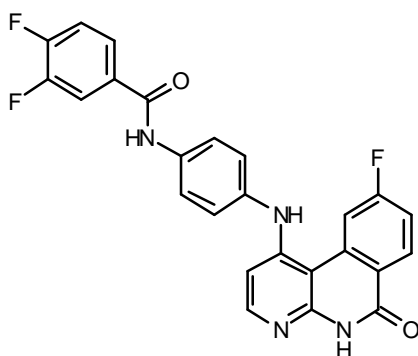
10

### 4-Fluoro-N-[4-(8,9-dimetoxi-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (416)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 211 y N-(4-Amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida para proporcionar 416. LC-MS (M+H = 553, obs. = 553). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 3.71 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.78 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

15

### Ejemplo 417

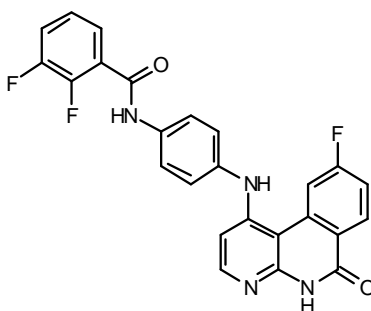


20

### 25 3,4-Difluoro-N-[4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (417)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 410 y N-(4-amino-fenil)-3,4-difluoro-benzamida para proporcionar 417. LC-MS (M+H = 461, obs. = 461). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.92 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

### 30 Ejemplo 418

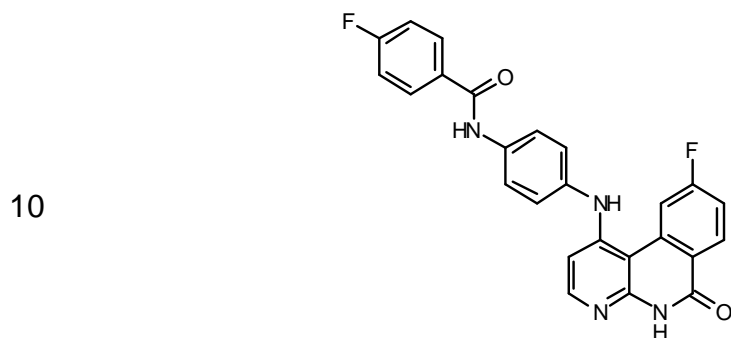


35

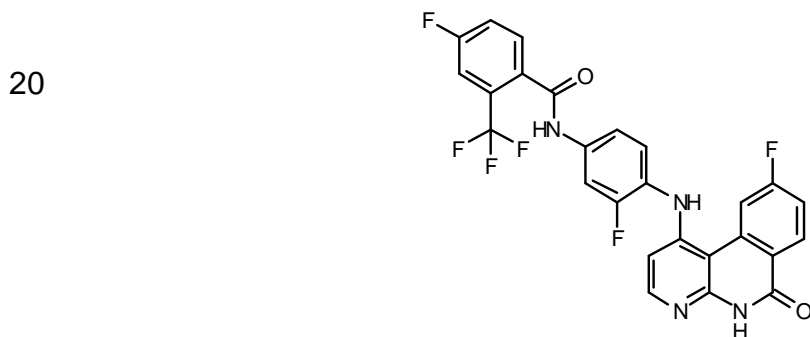


2,3-Difluoro-N-[4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (418)

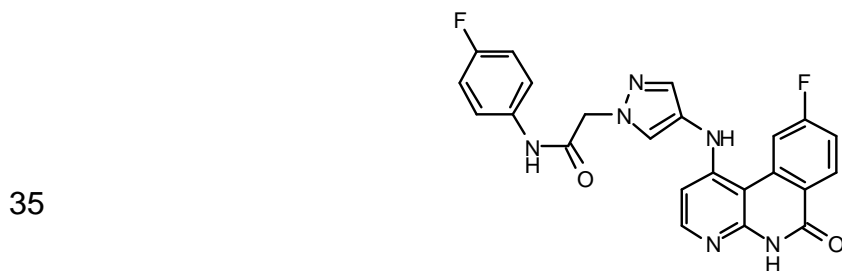
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 410 y N-(4-amino-fenil)-2,3-difluoro-benzamida para proporcionar 418. LC-MS (M+H = 461, obs. = 461). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.91 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).

**Ejemplo 419**4-Fluoro-N-[4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (419)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 410 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-benzamida para proporcionar 419. LC-MS (M+H = 443, obs. = 443). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.90 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.04 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

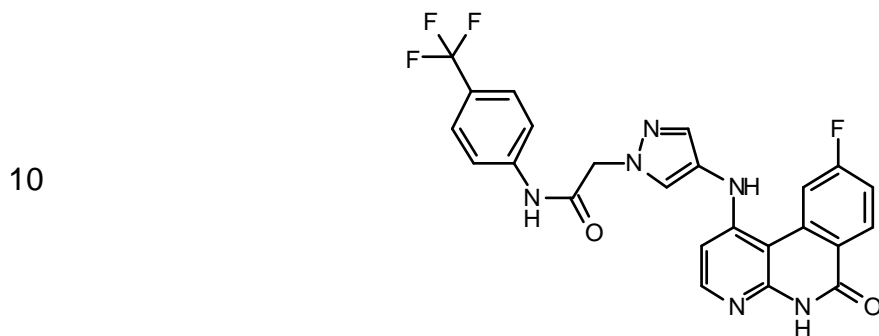
**Ejemplo 420**4-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (420)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 410 y N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida para proporcionar 420. LC-MS (M+H = 529, obs. = 529). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.53 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

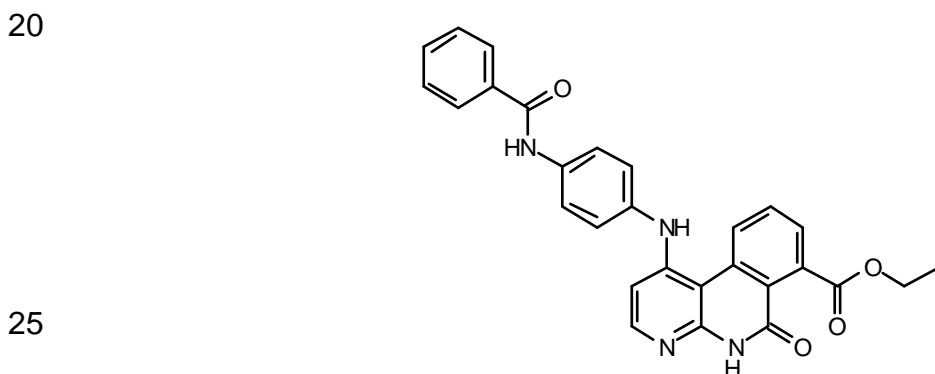
**Ejemplo 421**

9-Fluoro-1-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-ilamino}-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (421)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **410** y 2-(4-amino-pirazol-1-il)-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida para proporcionar **421**. LC-MS (M+H = 447, obs. = 447). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 5.03 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

**Ejemplo 422**9-Fluoro-1-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-ilamino}-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (422)

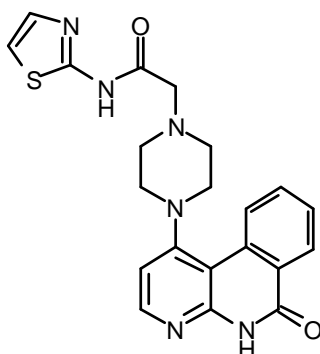
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **410** y 2-(4-amino-pirazol-1-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida para proporcionar **422**. LC-MS (M+H = 497, obs. = 497). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 5.09 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.84 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.80 (s, 1H)

**Ejemplo 423**Éster etílico de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (423)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando éster metílico de ácido 1-cloro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico y N-(4-amino-fenil)-benzamida para proporcionar **423**. LC-MS (M+H = 479, obs. = 479). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.31 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**Ejemplo 424**

5



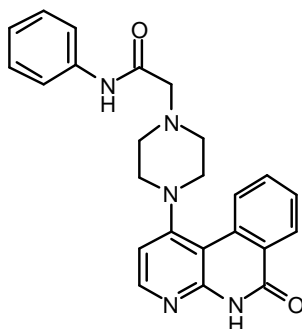
2-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-piperazin-1-il]-n-tiazol-2-il-acetamida (424)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y 2-piperazin-1-il-N-tiazol-2-il-acetamida para proporcionar **424**. LC-MS (M+H = 421, obs. = 421). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.65 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.89 (m, 2H), 8.35 (m, 3H), 9.17 (s, 1H)

**Ejemplo 425**

15



20

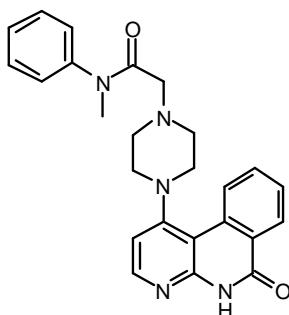
2-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-piperazin-1-il]-n-fenil-acetamida (425)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y N-fenil-2-piperazin-1-il-acetamida para proporcionar **425**. LC-MS (M+H = 414, obs. = 414). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.65 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.86 (m, 1H), 8.35 (m, 3H), 9.17 (s, 1H)

25

**Ejemplo 426**

30



N-Metil-2-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-piperazin-1-il]-n-fenil-acetamida (426)

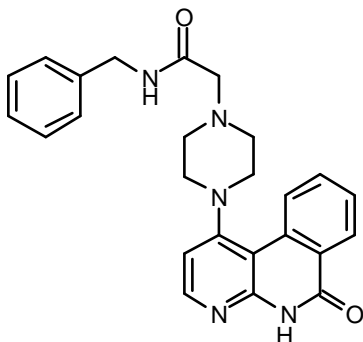
35

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y N-metil-N-fenil-2-piperazin-1-il-acetamida para proporcionar **426**. LC-MS (M+H = 428, obs. = 428). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.68 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.06 (d, 2H), 7.34 (m,

2H), 7.55 (m, 4H), 7.86 (m, 1H), 8.35 (m, 3H), 9.17 (s, 1H).

**Ejemplo 427**

5

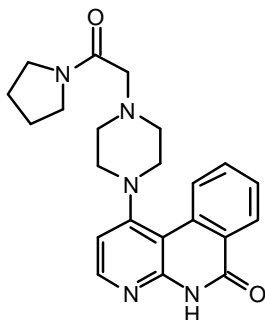


10 N-Bencil-2-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-piperazin-1-il]-acetamida (427)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y N-bencil-2-piperazin-1-il-acetamida para proporcionar **427**. LC-MS (M+H = 427, obs. = 427). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.65 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.86 (m, 1H), 8.35 (m, 3H), 9.17 (s, 1H)

15 **Ejemplo 428**

20

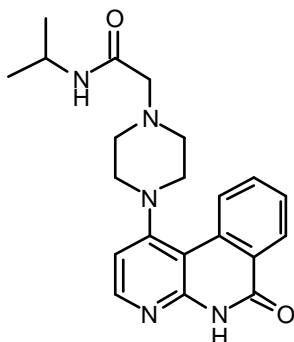


1-[4-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (428)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona para proporcionar **428**. LC-MS (M+H = 392, obs. = 392). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.81 (m, 4H), 1.83 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 9.17 (s, 1H)

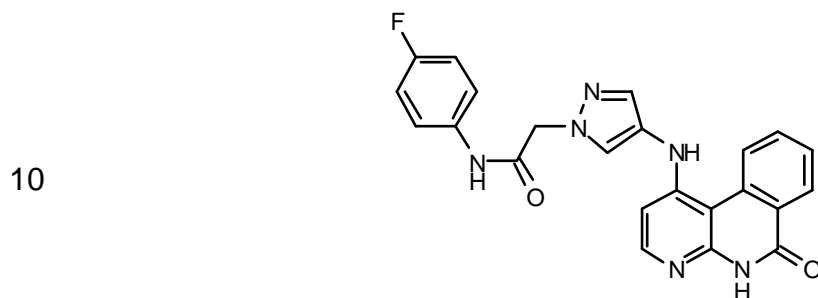
**Ejemplo 429**

30

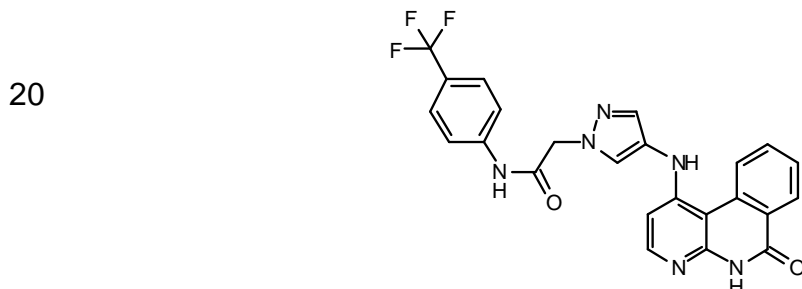


N-Isopropil-2-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-il)-piperazin-1-il]-acetamida (429)

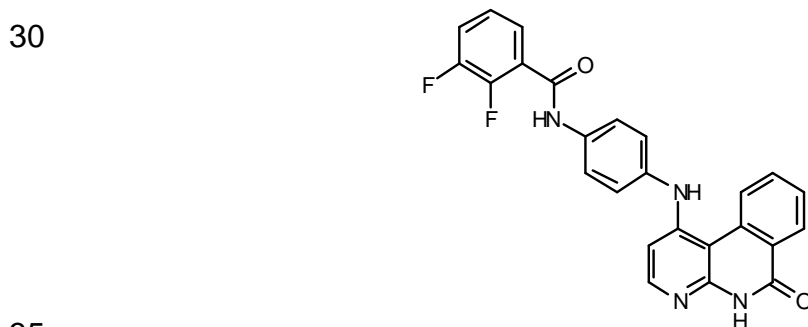
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y N-isopropil-2-piperazin-1-il-acetamida para proporcionar **429**. LC-MS (M+H = 380, obs. = 380). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (s, 6H), 3.15 (m, 1H), 3.47 (m, 3H), 3.60 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)

**Ejemplo 430**1-{1-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-ilamino}-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (430)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y 2-(4-amino-pirazol-1-il)-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida para proporcionar **430**. LC-MS (M+H = 429, obs. = 429). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 5.03 (s, 2H), 6.72 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.84 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

**Ejemplo 431**1-{1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-ilamino}-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (431)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando **83** y 2-(4-amino-pirazol-1-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida para proporcionar **431**. LC-MS (M+H = 479, obs. = 479). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 5.03 (s, 2H), 6.72 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.84 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

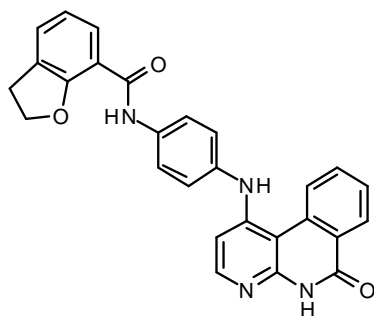
**Ejemplo 432**

2,3-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (432)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y N-(4-amino-fenil)-2,3-difluoro-benzamida para proporcionar **432**. LC-MS (M+H = 443, obs. = 443). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.94 (d, 1H), 7.192 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

**Ejemplo 433**

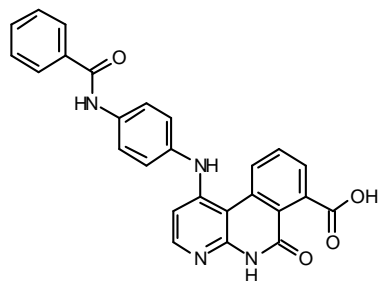
10

[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-amida de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico (433)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 1 usando **83** y (4-amino-fenil)-amida de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico para proporcionar **433**. LC-MS (M+H = 449, obs. = 449). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 3.30 (2H), 4.76 (2H), 6.94 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

**Ejemplo 434**

20

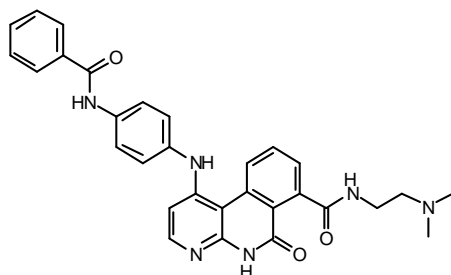
Ácido 1-[4-benzoylamino-fenilamino)-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8] naftiridin-7-carboxílico (434)

25 NaOH (4.2 mL, 1.00 M, 4.18 mmoles) se añadió a una suspensión de **423** (200 mg, 0.42 mmoles) en THF (5 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente vía HP-LC para proporcionar **434** (17 mg) como un sólido. LC-MS (M+H = 451, obs. = 451). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

30

**Ejemplo 435**

35

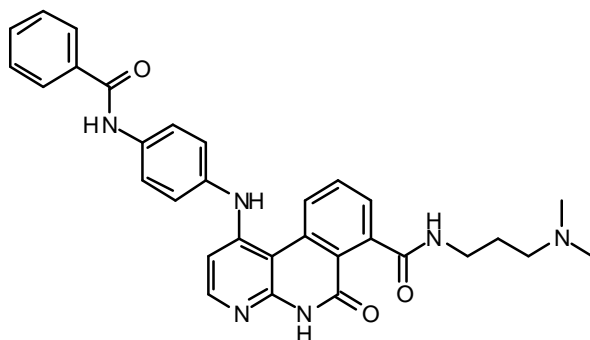


2-Dimetilamino-etil amida de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino)-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (435)

5 **434** (20 mg, 0.04 mmoles), y CDI (14 mg, 0.09 mmoles) se suspendieron en DMF (1 mL), y se agitaron durante 2 h. Se añadió N,N-dimetiletan-1,2-diamina (8 mg, 0.09 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar **435**. LC-MS (M+H = 521, obs. = 521). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.19 (s, 6H), 2.49 (4H), 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 3H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**Ejemplo 436**

10



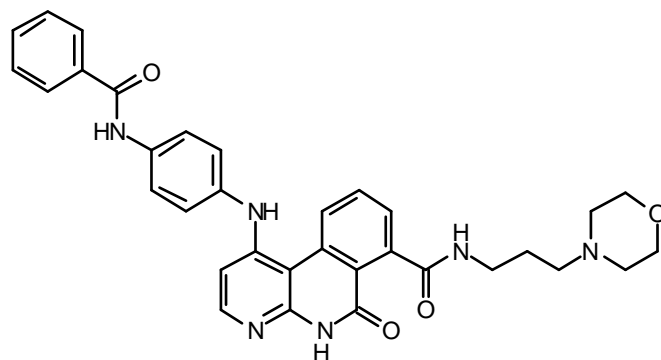
15

(3-Dimetilamino-propil)-amida de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino)-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8] naftir-idin-7-carboxílico (436)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **435** usando **434** y N\*1\*,N\*1\*-Dimetil-propan-1,3-diamina para proporcionar **436**. LC-MS (M+H = 535, obs. = 535). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.96 (s, 2H), 2.86 (10H), 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**Ejemplo 437**

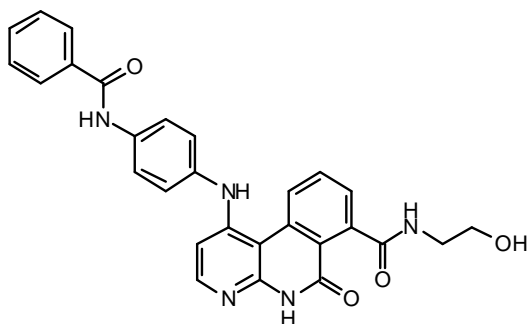
25

3-Morfolin-4-il-propil amida de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino)-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8] naftir-idin-7-carboxílico (437)

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **435** usando **434** y 3-morfolin-4-il-propilamina para proporcionar **437**. LC-MS (M+H = 577, obs. = 577). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.00 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.83 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**Ejemplo 438**

5



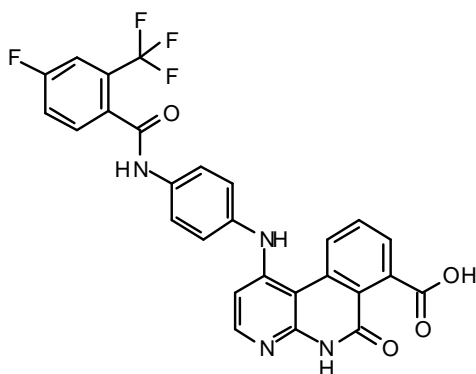
2-Hidroxí etil amida de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (438)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 435 usando 434 y 2-amino-etanol para proporcionar 438. LC-MS (M+H = 494, obs. = 494). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 3.31 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

#### Ejemplo 439

15



20

Ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (439)

25

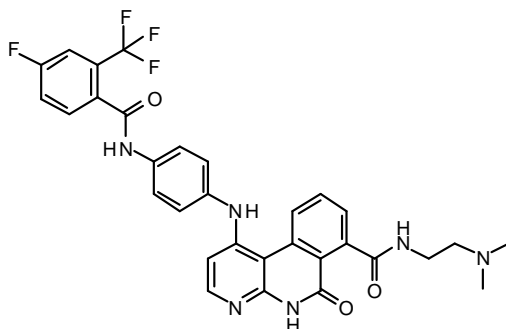
El intermediario éster etílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando éster metílico de ácido 1-cloro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 434 usando el intermediario éster etílico para proporcionar 439. LC-MS (M+H = 537, obs. = 537). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

30

#### Ejemplo 440

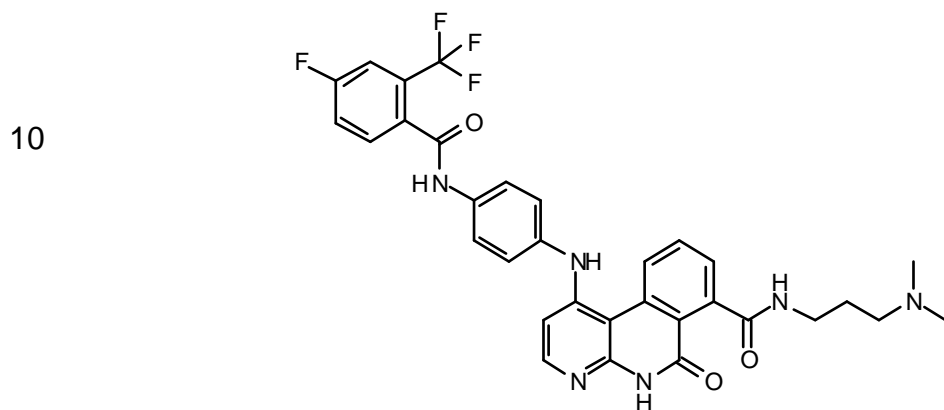
35



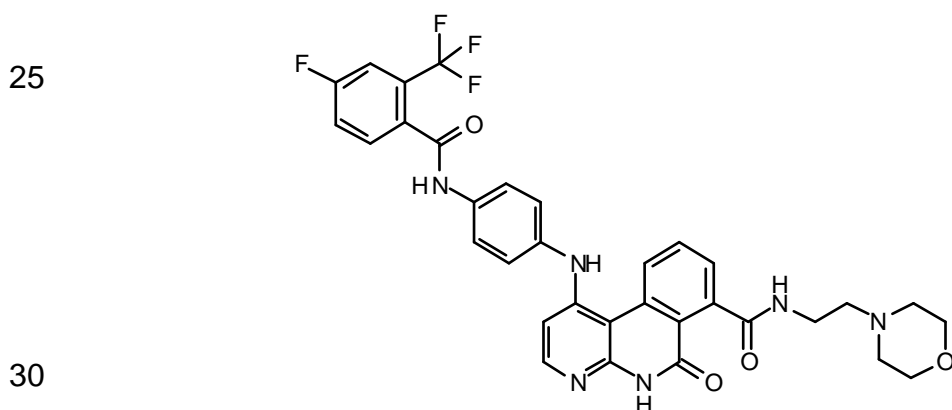


2-Dimetilamino-etil amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (440)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 435 usando 439 y N,N-dimetiletan-1,2-diamina para proporcionar 440. LC-MS (M+H = 606, obs. = 606). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.97 (s, 6H), 3.37 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**Ejemplo 441**2-Dimetilamino-propil amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (441)

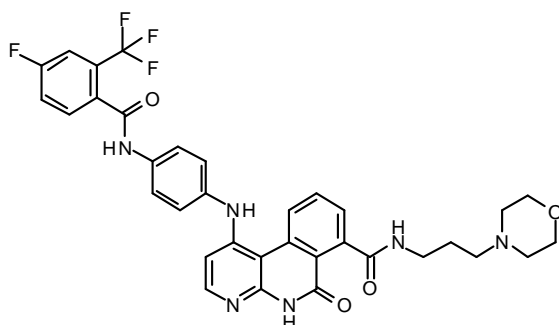
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 435 usando 439 y N\*1\*,N\*1\*-Dimetil-propan-1,3-diamina para proporcionar 441. LC-MS (M+H = 621, obs. = 621). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 3.32 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.1221 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 11.95 (s, 1H).

**Ejemplo 442**(2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (442)

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 435 usando 439 y 2-morfolin-4-il-etilamina para proporcionar 442. LC-MS (M+H = 649, obs. = 649). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ, 3.3 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**Ejemplo 443**

5

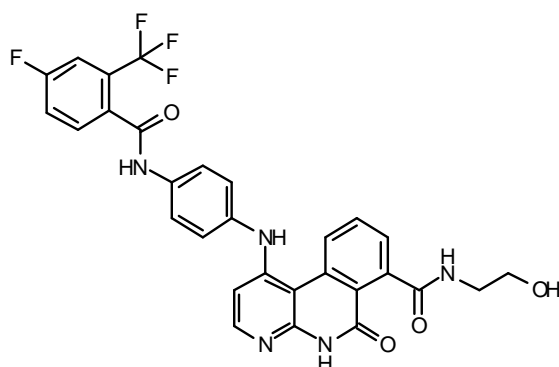


3-Morfolin-4-il-propil amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (443)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 435 usando 439 y 3-morfolin-4-il-propilamina para proporcionar 443. LC-MS (M+H = 663, obs. = 663). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.00 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

**15 Ejemplo 444**

20

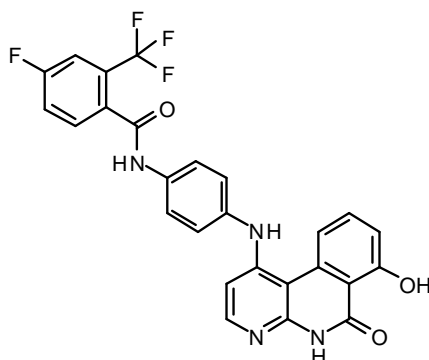


2-Hidroxil etil amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico (444)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 435 usando 439 y 2-amino-etanol para proporcionar 444. LC-MS (M+H = 580, obs. = 580). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.33 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.56 (s, 1H), 11.90 (s, 1H).

**Ejemplo 445**

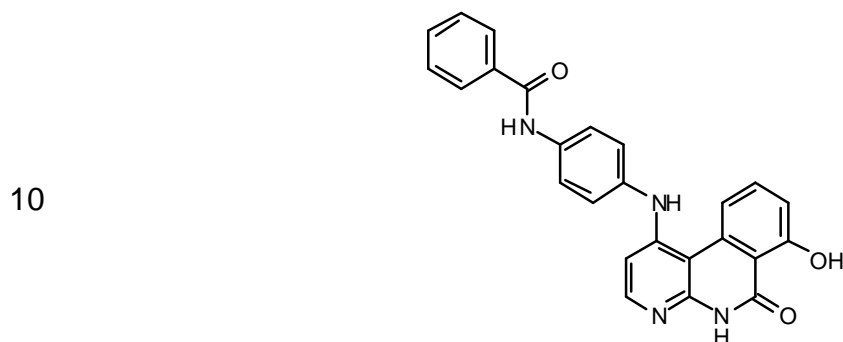
30



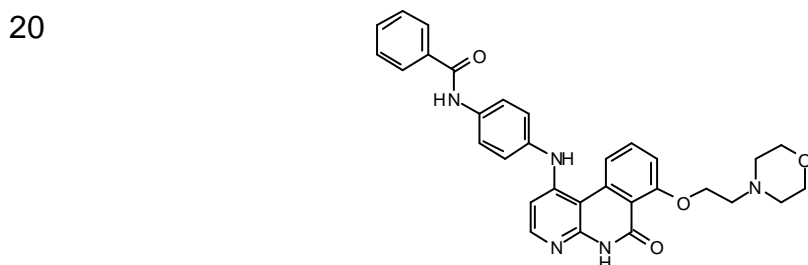
35

4-Fluoro-N-[4-(7-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida (445)

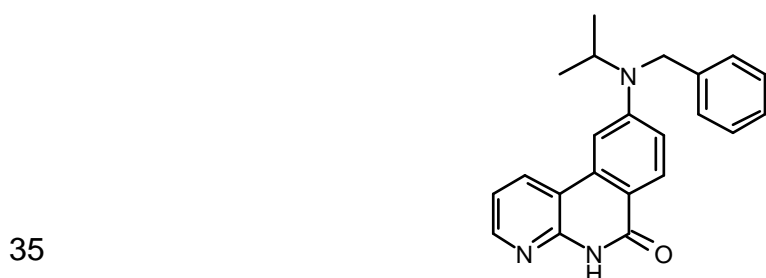
5 El intermediario éster etílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 1-cloro-7-hidroxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida para proporcionar 445. LC-MS (M+H = 509, obs. = 509). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ, 6.95 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.81 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 10.53 (s, 1H).

**Ejemplo 446**N-[4-(7-Hidroxi-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (446)

15 El intermediario éster etílico fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 378, método 2 usando 1-cloro-7-hidroxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona y N-(4-amino-fenil)-benzamida para proporcionar 446. LC-MS (M+H = 423, obs. = 423). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.95 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

**Ejemplo 447**N-[4-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8] naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida (447)

25 **446** (50 mg, 0.12 mmoles), alcohol etílico de 2-morfolina (17 mg, 0.13 mmoles), y trifenilfosfina (37 mg, 0.14 mmoles) se suspendieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), y se enfriaron a 0 °C. DIAD (289 mg, 0.14 mmoles) se añadió por goteo, y la mezcla de reacción se agitó durante durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó directamente vía HP-LC para proporcionar **447** (8 mg). LC-MS (M+H = 536, obs. = 536).

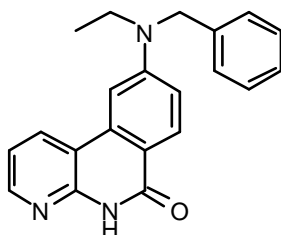
**Ejemplo 448**

9-(Bencil(isopropil)amino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (448)

5 **6** (200 mg, 0.87 mmoles), N-bencilpropan-2-amina (0.58 mL, 3.47 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 mg, 0.03 mmoles), X-Phos (33 mg, 0.07 mmoles), y NaOtBu (250 mg, 2.6 mmoles) se suspendieron en dioxano (3 mL), y se agitaron durante 5 minutos a 150 °C vía microondas. La solución de reacción se diluyó con DMSO y filtrada. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **448** (21 mg, 7 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 344, obs. = 344). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11.45 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.6, 6H), 0.84 (m, 1H).

**Ejemplo 449**

10

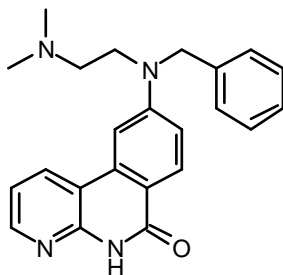
15 9-(Bencil(etil)amino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (449)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **448** usando **6** (200 mg, 0.87 mmoles) y N-benciletilamina (0.51 ml, 3.47 mmoles) para proporcionar **449** (55 mg, 19 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 330, obs. = 330). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11.50 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0, 1H), 8.42 (dd, J = 1.5, 4.7, 1H), 8.05 (d, J = 9.0, 1H), 7.49 (d, J = 2.4, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.02 (dd, J = 2.4, 9.1, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.69 (q, J = 6.9, 2H), 1.11 (m, 3H).

20

**Ejemplo 450**

25

9-(Bencil(2-(dimetilamino)etil)amino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (450)

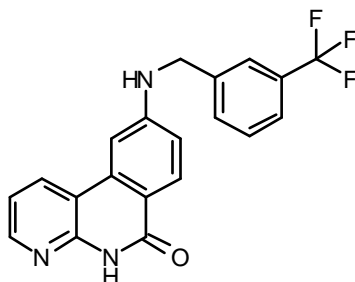
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **448** usando **6** (200 mg, 0.87 mmoles) y N'-bencil-N,N-dimiletan-1,2-diamina (0.67 ml, 3.47 mmoles) para proporcionar **450** (11 mg, 3 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 373, obs. = 373). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11.61 (s, 1H), 9.88 (m, 1H), 8.76 (d, J = 7.5, 1H), 8.45 (d, J = 3.4, 1H), 8.08 (d, J = 9.0, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.10 (d, J = 7.0, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.02 (m, 4H), 2.89 (d, J = 4.7, 6H).

30

**Ejemplo 451**

35

5



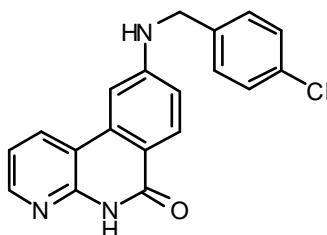
9-(3-(Trifluorometil)bencilamino) benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (451)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 448 usando **6** (230 mg, 1.0 mmoles) y (3-(trifluoro-metil)fenil)metanamina (350 mg, 1.00 mmoles) para proporcionar **451** (76 mg, 20 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 370, obs. = 370). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.51 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.1, 1H), 8.42 (dd, J = 1.6, 4.7, 1H), 8.00 (d, J = 8.8, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 6.9, 2H), 7.41 (d, J = 2.1, 1H), 7.25 (dd, J = 4.7, 8.0, 1H), 6.97 (dd, J = 2.2, 8.8, 1H), 4.63 (s, 2H).

**Ejemplo 452**

15



9-(4-Clorobencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (452)

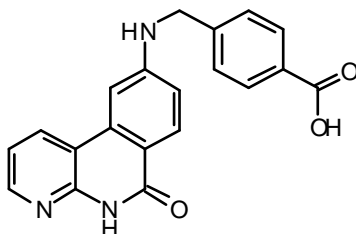
20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 448 usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y (4-cloro-fenil)metanamina (245 mg, 1.73 mmoles) para proporcionar **452** (20 mg, 14 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 337, obs. = 337). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.49 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.3, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 22.3, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.25 (d, J = 12.5, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.51 (s, 2H).

25

**Ejemplo 453**

30



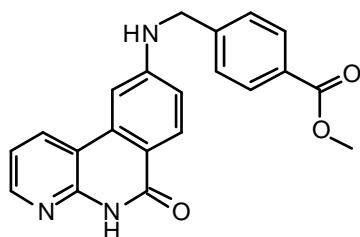
Ácido 4-((6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)metil)benzoico (453)

35

**6** (100 mg, 0.43 mmoles), ácido 4-(aminometil)benzoico (0.19 mL, 1.30 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16 mg, 0.02 mmoles), X-Phos (24 mg, 0.05 mmoles), y KOH (73 mg, 1.30 mmoles) se suspendieron en *ter*-butanol (3 mL), y se agitaron durante 10 minutos a 125 °C vía microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF y fue filtrada. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **453** (11 mg, 7 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 346, obs. = 346). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.49 (s, 0H), 8.55 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, J = 29.0, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.60 (s, 2H).

## Ejemplo 454

5

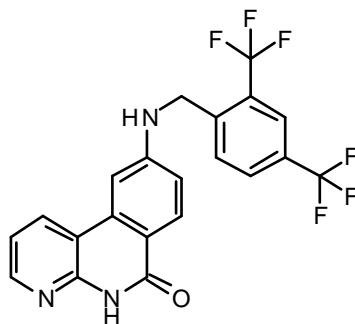
4-((6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)metil)-benzoato de metilo (**454**)

10

**70** (172 mg, 0.81 mmoles), 4-(bromometil)benzoato de metilo (205 mg, 0.89 mmoles), y  $K_2CO_3$  (225 mg, 1.63 mmoles) se suspendieron en DMF (3.00 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente vía cromatografía por vaporización en gel de sílice para proporcionar **454** (34 mg, 11 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 360, obs. = 360).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  11.49 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.41 (d,  $J = 3.0$ , 1H), 7.97 (dd,  $J = 8.6$ , 19.3, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.2$ , 2H), 7.38 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (dd,  $J = 4.7$ , 7.9, 1H), 6.95 (d,  $J = 11.0$ , 1H), 4.62 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

## Ejemplo 455

15



20

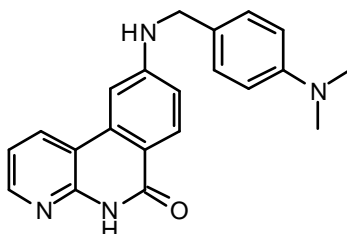
9-(2,4-Bis(trifluorometil)bencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (**455**)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **454** usando **70** (121 mg, 0.57 mmoles) y 1-(bromo-metil)-2,4-bis(trifluorometil)benceno (176 mg, 0.57 mmoles) para proporcionar **455** (55 mg, 22 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 438, obs. = 438).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  11.55 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.06 (dd,  $J = 7.9$ , 13.0, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.5$ , 1H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd,  $J = 4.7$ , 7.9, 1H), 6.94 (dd,  $J = 2.1$ , 8.8, 1H), 4.77 (d,  $J = 5.7$ , 2H).

## Ejemplo 456

30

9-(4-(Dimetilamino)bencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (**456**)

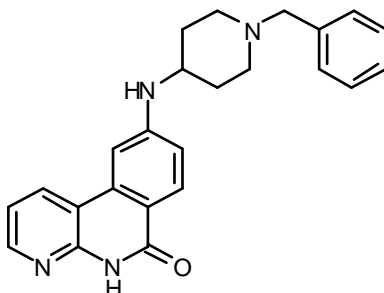
35

**6** (200 mg, 0.87 mmoles), diclorhidrato de 4-(aminometil)-N,N-dimetilanilina (774 mg, 3.47 mmoles),  $Pd(OAc)_2$  (8 mg, 0.03 mmoles), X-Phos (33 mg, 0.07 mmoles), y KOH (438 mg, 8 mmoles) se suspendieron en *ter*-butanol (3 mL), y se agitaron durante 5 minutos a 170 °C vía microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF y fue filtrada. El producto crudo se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **456** (6 mg, 2 % de rendimiento) como un

polvo blanco. LC-MS (M+H = 345, obs. = 345).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-D6 )  $\delta$  11.46 (s, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 8.0, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 3.3, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.8, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (t,  $J$  = 7.7, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.6, 2H), 4.35 (d,  $J$  = 5.6, 2H), 2.85 (s, 6H).

#### Ejemplo 457

5

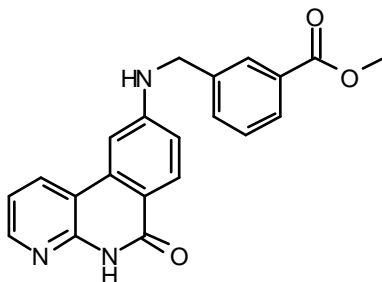


10

#### 9-(1-Bencilpiperidin-4-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (457)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 456 usando **6** (400 mg, 1.73 mmoles) y 1-bencil-piperidin-4-amina (1.31 mL, 6.94 mmoles) para proporcionar **457** (337 mg, 50 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 385, obs. = 385).

#### 15 Ejemplo 458



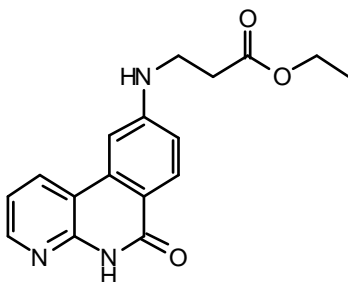
20

#### 3-((6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)metil)-benzoato de metilo (458)

25 **70** (171 mg, 0.81 mmoles), 3-(bromometil)benzoato de metilo (0.01 mL, 0.97 mmoles), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (791 mg, 2.43 mmoles) se suspendieron en DMF (3 mL), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó directamente vía cromatografía por vaporización en gel de sílice para proporcionar **458** (130 mg, 44 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 360, obs. = 360).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-D6 )  $\delta$  8.53 (dd,  $J$  = 6.3, 11.9, 2H), 8.06 (d,  $J$  = 8.7, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.0, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 7.6, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.5, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 9.0, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

#### Ejemplo 459

30



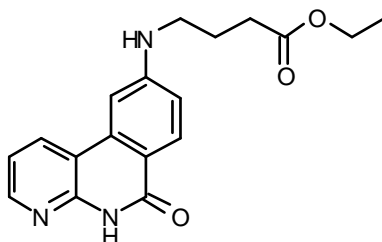
35

3-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)propanoato de etilo (459)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (100 mg, 0.47 mmoles) y 3-bromopropanoato de etilo (0.01 mL, 0.57 mmoles) para proporcionar **459** (97 mg, 66 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 312, obs. = 312). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 8.54 (dd, J = 6.3, 14.0, 1H), 8.03 (d, J = 8.7, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.88 (d, J = 6.8, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.68 (t, J = 7.5, 2H), 4.01 (q, J = 7.1, 2H), 2.63 (dd, J = 21.6, 29.0, 4H), 1.10 (t, J = 7.1, 3H).

**Ejemplo 460**

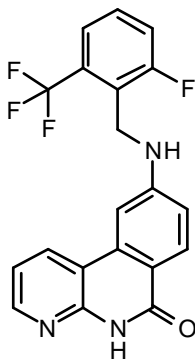
10

4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)butanoato de etilo (460)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (160 mg, 0.76 mmoles) y 3-bromobutanoato de etilo (0.01 mL, 0.91 mmoles) para proporcionar **460** (32 mg, 13 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 326, obs. = 326). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 8.53 (ddd, J = 1.7, 6.4, 9.7, 2H), 8.03 (d, J = 8.6, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 2.1, 8.7, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.47 (t, J = 6.9, 2H), 3.97 (q, J = 7.1, 2H), 2.33 (t, J = 7.4, 2H), 1.95 (p, J = 7.3, 2H), 1.12 (t, J = 7.1, 3H).

**Ejemplo 461**

20



25

9-(2-Fluoro-6-(trifluorometil)bencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (461)

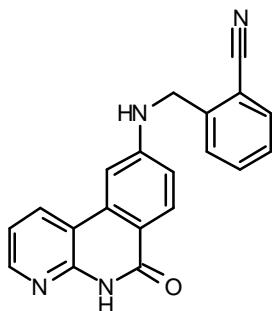
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (122 mg, 0.58 mmoles) y 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno (179 mg, 0.70 mmoles) para proporcionar **461** (12 mg, 5 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 388, obs. = 388). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 8.53 (dd, J = 1.7, 8.0, 1H), 8.43 (dd, J = 1.6, 4.7, 1H), 8.00 (d, J = 8.7, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 13.2, 1H), 7.40 (d, J = 2.1, 1H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9, 2H), 6.88 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.90 (s, 1H).

**Ejemplo 462**

35



5



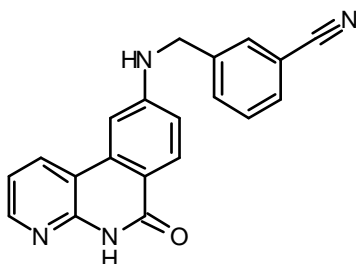
2-((6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naptiridin-9-ilamino)metil)benzonitrilo (462)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (140 mg, 0.66 mmoles) y 2-(bromometil)benzonitrilo (156 mg, 0.80 mmoles) para proporcionar **462** (45 mg, 21 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 327, obs. = 327). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 8.56 (dd, J = 1.6, 8.0, 1H), 8.47 (dd, J = 1.6, 4.7, 1H), 8.06 (d, J = 8.7, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2, 7.7, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.7, 1H), 7.36 (dd, J = 4.7, 7.9, 1H), 6.98 (d, J = 7.9, 1H), 6.91 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.81 (s, 2H).

15 **Ejemplo 463**

20



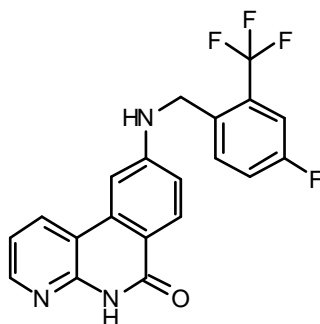
3-((6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naptiridin-9-ilamino)metil)benzonitrilo (463)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (141 mg, 0.67 mmoles) y 3-(bromo metil)benzonitrilo (157 mg, 0.80 mmoles) para proporcionar **463** (35 mg, 16 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 327, obs. = 327). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 8.46 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.6, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6, 1H), 7.57 (d, J = 8.0, 1H), 7.48 (t, J = 7.8, 1H), 7.42 (d, J = 2.0, 1H), 7.36 (dd, J = 4.7, 7.8, 1H), 6.90 (dd, J = 2.1, 8.7, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.69 (s, 2H).

**Ejemplo 464**

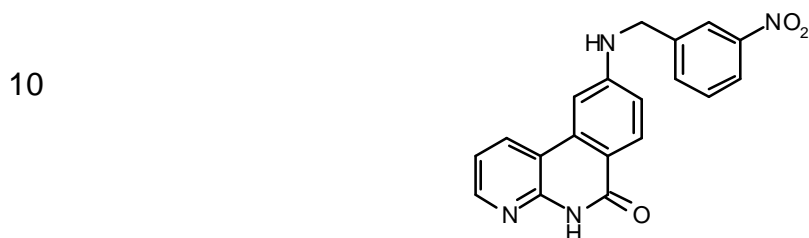
30



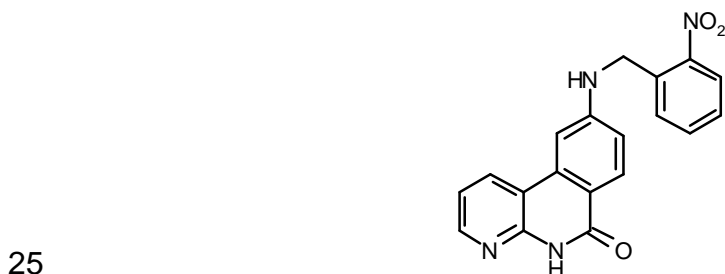
35

9-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)encilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (464)

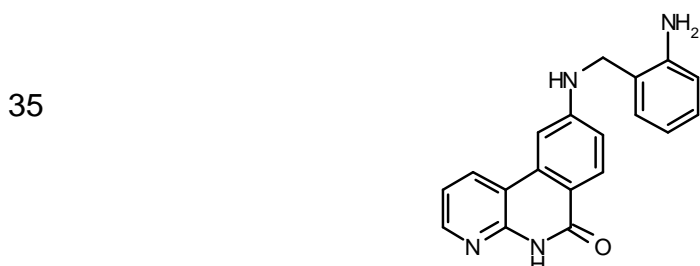
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (97 mg, 0.45 mmoles) y 2-(bromo metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzene (142 mg, 0.55 mmoles) para proporcionar **464** (30 mg, 17 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 388, obs. = 388). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 8.52 (m, 1H), 8.45 (dd, J = 1.4, 4.7, 1H), 8.04 (d, J = 8.7, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 2.6, 9.1, 1H), 7.45 (d, J = 1.9, 1H), 7.36 (dd, J = 4.7, 7.8, 1H), 7.30 (dd, J = 7.2, 9.9, 1H), 6.92 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 6.78 (dd, J = 5.4, 8.6, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.78 (d, J = 8.8, 2H).

**Ejemplo 465**9-(3-Nitroencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (465)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (115 mg, 0.55 mmoles) y bromuro de 3-nitro-bencilo (113 mg, 0.66 mmoles) para proporcionar **465** (22 mg, 11 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 347, obs. = 347). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 8.47 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.7, 1H), 7.58 (t, J = 7.9, 1H), 7.42 (d, J = 2.0, 1H), 7.37 (dd, J = 4.7, 7.8, 1H), 6.91 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.76 (s, 2H).

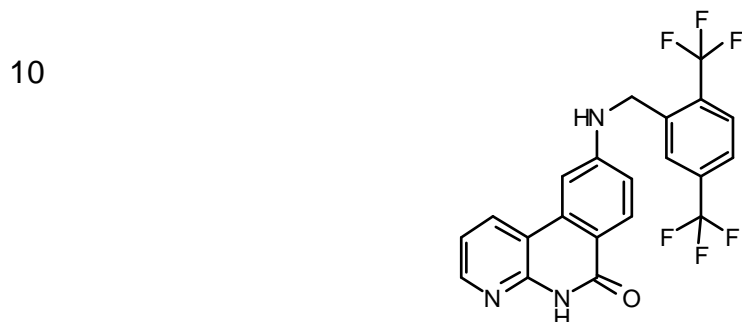
**Ejemplo 466**9-(2-Nitroencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (466)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (121 mg, 0.57 mmoles) y bromuro de 2-nitro-bencilo (118 mg, 0.69 mmoles) para proporcionar **466** (24 mg, 12 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 347, obs. = 347). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 8.56 (d, J = 6.6, 1H), 8.41 (d, J = 3.1, 1H), 8.07 (dd, J = 8.3, 15.1, 2H), 7.51 (dt, J = 6.5, 14.0, 2H), 7.43 (d, J = 1.9, 1H), 7.35 (dd, J = 4.7, 7.9, 1H), 7.03 (d, J = 7.6, 1H), 6.91 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.89 (s, 2H).

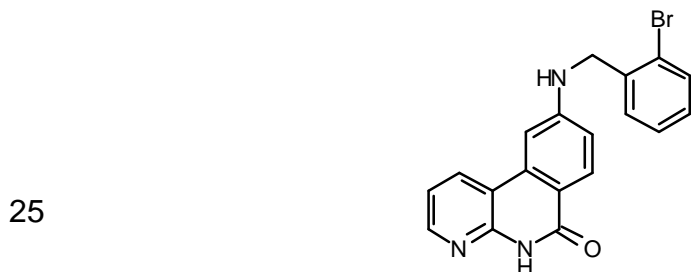
**Ejemplo 467**

9-(2-Aminobencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (467)

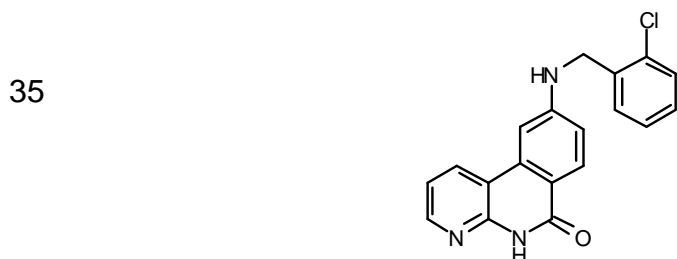
5 **466** (21 mg, 0.6 mmoles) se disolvió en MeOH (130 mL) después se redujo mediante química de flujo en un instrumento H-Cube (cartucho Pd/C, velocidad de flujo de 1.9 mL/min, 10 bares). La solución de reacción se concentró y se purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **467** (5 mg, 24 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 317, obs. = 317). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8.53 (d, J = 9.0, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.0, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 20.2, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.32 (s, 1H).

**Ejemplo 468**15 9-(2,5-Bis(trifluorometil)bencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (468)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **458** usando **70** (88 mg, 0.42 mmoles) y 2-(bromo-metil)-1,4-bis(trifluorometil)benceno (154 mg, 0.50 mmoles) para proporcionar **466** (28 mg, 15 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 438, obs. = 438). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, J = 8.0, 1H), 8.45 (d, J = 3.3, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.7, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.30 (s, 2H), 5.87 (s, 2H).

**Ejemplo 469**9-(2-Bromobencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (469)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **458** usando **70** (151 mg, 0.71 mmoles) y 1-(bromo-metil)-2-bromobenceno (214 mg, 0.86 mmoles) para proporcionar **469** (11 mg, 4 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 381, obs. = 381). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11.50 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.9, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.55 (s, 2H).

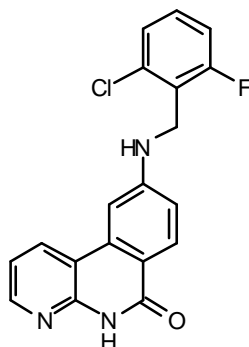
**Ejemplo 470**

9-(2-Clorobencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (470)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (139 mg, 0.66 mmoles) y 1-(bromo-metil)-2-clorobenceno (162 mg, 0.79 mmoles) para proporcionar **470** (14 mg, 6 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 337, obs. = 337). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.51 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.8, 1H), 8.42 (dd, J = 1.6, 4.7, 1H), 8.01 (d, J = 8.8, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.1, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 2.1, 8.8, 1H), 4.58 (d, J = 5.9, 2H).

**Ejemplo 471**

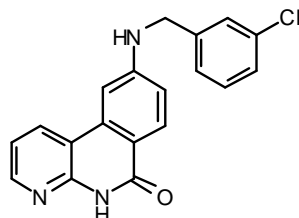
10

15 9-(2-Cloro-6-fluorobencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (471)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (149 mg, 0.70 mmoles) y 2-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluorobenceno (189 mg, 0.85 mmoles) para proporcionar **471** (14 mg, 6 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 355, obs. = 355). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.53 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.55 (s, 2H).

**Ejemplo 472**

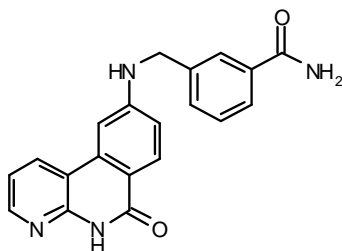
25

9-(3-Clorobencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (472)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 458 usando **70** (162 mg, 0.77 mmoles) y 1-(bromo-metil)-3-clorobenceno (189 mg, 0.92 mmoles) para proporcionar **472** (20 mg, 8 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 337, obs. = 337). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 8.46 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.7, 1H), 7.42 (d, J = 1.7, 1H), 7.36 (dd, J = 4.7, 7.8, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.21 (d, J = 6.8, 1H), 6.90 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.65 (s, 2H).

**Ejemplo 473**

35

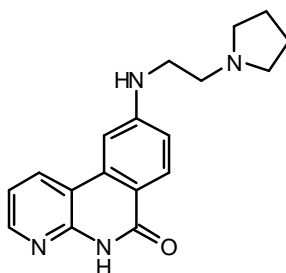


3-((6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)metil)benzamida (473)

5 **463** (48 mg, 0.15 mmoles) y NaOH (1M, acuoso, 0.73 mL) se suspendieron en N,N-dimetilacetamida (2 mL), y se agitaron durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente vía prep-LC-MS para proporcionar **473** (24 mg, 47 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 345, obs. = 345). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 8.55 (d, J = 7.8, 1H), 8.50 (d, J = 4.3, 1H), 8.06 (d, J = 8.5, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.2, 14.4, 2H), 6.91 (d, J = 8.8, 1H), 5.70 (s, 2H).

**Ejemplo 474**

10

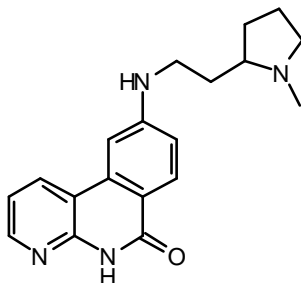
9-(2-(Pirrolidin-1-il)etilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (474)

15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **456** usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-pirrolidin-1-iletanamina (0.22 mL, 1.73 mmoles) para proporcionar **474** (24 mg, 18 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 309, obs. = 309). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.59 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.0, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.7, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 4.6, 7.9, 1H), 6.95 (d, J = 8.7, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.96 (d, J = 59.8, 4H).

**Ejemplo 475**

20



25

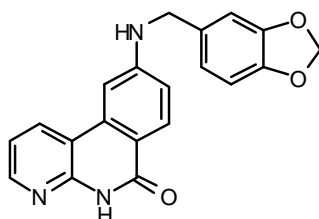
9-(2-(1-Metilpirrolidin-2-il)etilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (475)

30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **456** usando **6** (100 mg, 0.43 mmoles) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etanamina (0.25 mL, 1.73 mmoles) para proporcionar **475** (35 mg, 25 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 322, obs. = 322). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.47 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.1, 1H), 8.43 (d, J = 4.7, 1H), 7.99 (d, J = 8.8, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.25 (d, J = 1.4, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.52 (s, 2H).

**Ejemplo 476**

35

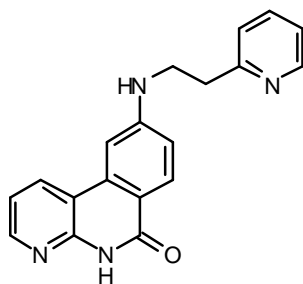


9-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (476)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 456 usando **6** (266 mg, 1.15 mmoles) y benzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilmetanamina (697 mg, 4.61 mmoles) para proporcionar **476** (67 mg, 17 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 346, obs. = 346). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 11.49 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.6, 1H), 8.42 (dd, J = 1.6, 4.7, 1H), 7.98 (d, J = 8.7, 1H), 7.37 (d, J = 2.1, 1H), 7.26 (dd, J = 4.7, 7.9, 1H), 7.17 (t, J = 6.1, 1H), 7.00 (d, J = 1.5, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.9, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.40 (d, J = 5.9, 2H).

**Ejemplo 477**

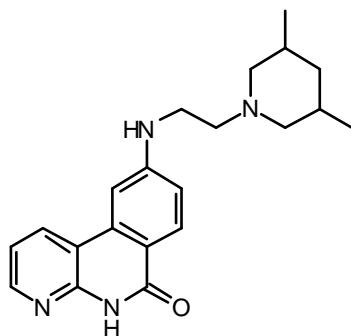
10

15 9-(2-(Piridin-2-il)etilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (477)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 456 usando **6** (162 mg, 0.70 mmoles) y 2-(piridin-2-il)etanamina (343 mg, 2.81 mmoles) para proporcionar **477** (10 mg, 5 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 317, obs. = 317). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 11.52 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 6.6, 27.5, 2H), 8.44 (d, J = 4.7, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.8, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.97 (t, J = 43.4, 1H), 3.71 (t, J = 6.9, 2H), 3.25 (t, J = 6.8, 2H).

**Ejemplo 478**

25

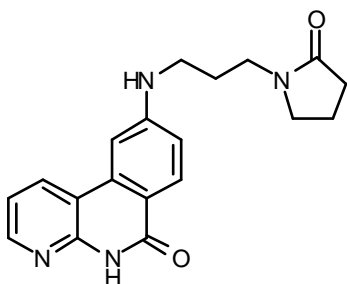
9-(2-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)etilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (478)

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 456 usando **6** (171 mg, 0.74 mmoles) y 2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)etanamina (464 mg, 2.97 mmoles) para proporcionar **478** (23 mg, 9 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 351, obs. = 351). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6 ) δ 11.58 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.7, 1H), 8.46 (dd, J = 1.6, 4.7, 1H), 8.06 (d, J = 8.7, 1H), 7.42 (d, J = 2.1, 1H), 7.29 (dd, J = 4.7, 7.9, 1H), 6.96 (dd, J = 2.1, 8.8, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.52 (d, J = 11.1, 2H), 3.30 (d, J = 5.3, 2H), 2.56 (dt, J = 8.1, 16.4, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.77 (d, J = 13.0, 1H), 0.91 (t, J = 8.4, 6H), 0.80 (dd, J = 12.3, 24.8, 1H).

35

**Ejemplo 479**

5



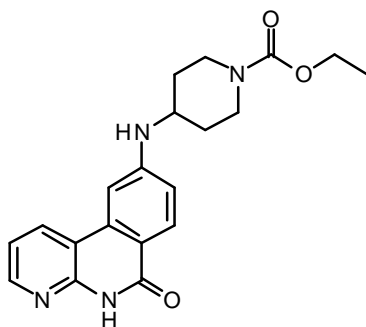
9-(3-(2-Oxopirrolidin-1-il)propilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (479)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 456 usando **6** (160 mg, 0.69 mmoles) y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (395 mg, 2.78 mmoles) para proporcionar **479** (15 mg, 7 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 337, obs. = 337). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.47 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.7, 1H), 8.43 (d, J = 3.2, 1H), 7.99 (d, J = 8.8, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.27 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.23 (t, J = 8.0, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).

**Ejemplo 480**

15



20

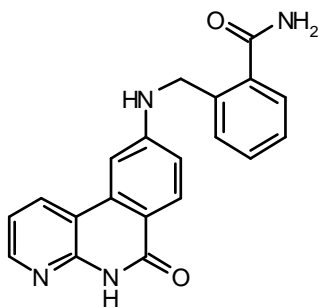
4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)piperidin-1-carboxilato de etilo (480)

25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 456 usando **6** (172 mg, 0.75 mmoles) y 1-(3-amino-propil)pirrolidin-2-ona (516 mg, 2.99 mmoles) para proporcionar **480** (53 mg, 19 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 367, obs. = 367). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.48 (s, 1H), 8.69 (d, J = 6.7, 1H), 8.43 (dd, J = 1.5, 4.7, 1H), 7.99 (d, J = 8.8, 1H), 7.39 (d, J = 2.0, 1H), 7.27 (dd, J = 4.7, 7.9, 1H), 6.91 (dd, J = 2.0, 8.8, 1H), 4.05 (q, J = 7.1, 2H), 3.97 (d, J = 13.0, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 1.97 (d, J = 10.2, 2H), 1.32 (dd, J = 9.7, 21.0, 2H), 1.20 (t, J = 7.1, 3H).

**Ejemplo 481**

30



2-((6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)metil)benzamida (481)

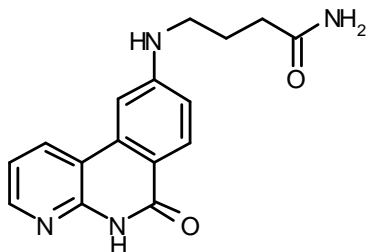
35

**462** (51 mg, 0.16 mmoles) y NaOH (1M, acuoso, 2 mL) se suspendieron en dioxano (2 mL), y se agitaron durante 30 minutos a 150 °C. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (2M en éter dietílico, 1.6 mL), se concentró, y se

purificó vía prep-LC-MS para proporcionar **481** (4 mg, 7 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 345, obs. = 345). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, J = 7.9, 1H), 8.43 (d, J = 3.1, 1H), 8.05 (d, J = 8.6, 1H), 7.94 (d, J = 6.7, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.6, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.98 (s, 2H).

#### Ejemplo 482

5



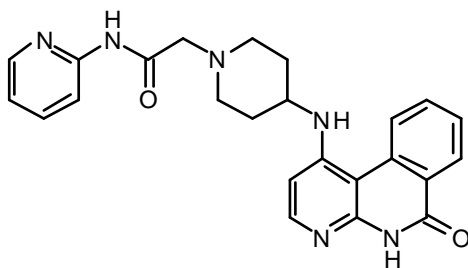
#### 10 4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-ilamino)butanamida (482)

**460** (100 mg, 0.31 mmoles) y NaOH (2.00 M acuoso, 1.54 ml, 3.07 mmoles) se suspendieron en MeOH (2 mL), y se agitaron durante 90 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el intermediario ácido carboxílico. El intermediario ácido carboxílico, NH<sub>4</sub>Cl (117 mg, 3.36 mmoles), hexafluorofosfato de N-  
 15 **482** (5 mg, 5 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS (M+H = 297, obs. = 297). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8.53 (dd, J = 6.2, 17.0, 2H), 8.03 (d, J = 8.7, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.46 (t, J = 7.0, 2H), 2.28 (dd, J = 14.1, 21.6, 2H), 1.92 (dd, J = 7.2, 14.4, 2H).

20

#### Ejemplo 483

25



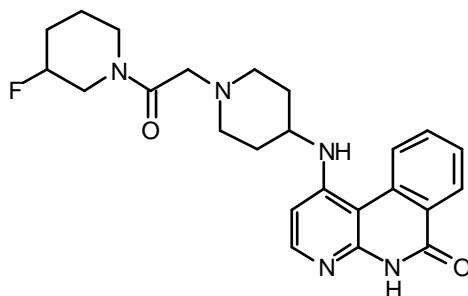
#### 2-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida (483)

30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo **287** usando **358** y 2-cloro-N-piridin-2-il-acetamida para proporcionar **483**. LC-MS (M+H = 429, obs. = 429).

#### Ejemplo 484

35



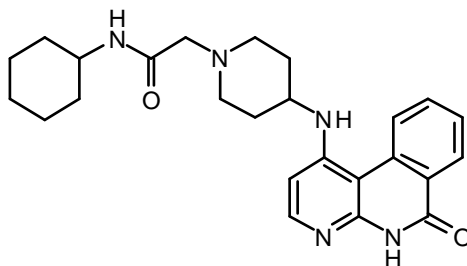


1-(1-(2-(3-Fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-ilamino)benzo-[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona (484)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 287 usando 358 y 2-cloro-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-etanona para proporcionar 484. LC-MS (M+H = 438, obs. = 438).

**Ejemplo 485**

5



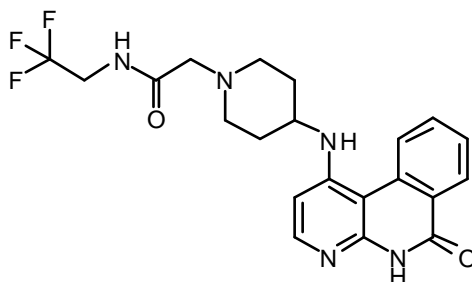
10

N-Ciclohexil-2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)acetamida (485)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 287 usando 358 y 2-cloro-N-ciclohexil-acetamida para proporcionar 485. LC-MS (M+H = 434, obs. = 434).

**Ejemplo 486**

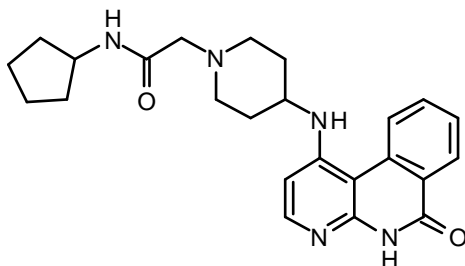
15

2-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (486)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 287 usando 358 y 2-cloro-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida para proporcionar 486. LC-MS (M+H = 434, obs. = 434).

**Ejemplo 487**

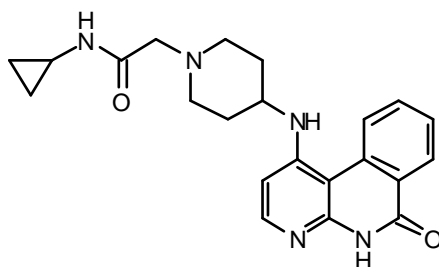
25

N-Ciclopentil-2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)acetamida (487)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 287 usando 358 y 2-cloro-N-ciclopentil-acetamida para proporcionar 487. LC-MS (M+H = 420, obs. = 420).

**Ejemplo 488**

5



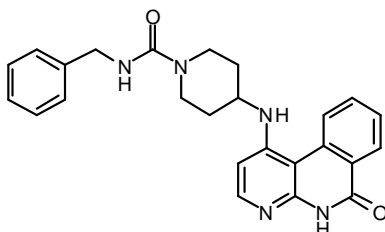
N-Ciclopropil-2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)acetamida (488)

10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 287 usando 358 y 2-cloro-N-ciclopropil-acetamida para proporcionar 488. LC-MS (M+H = 392, obs. = 392).

#### Ejemplo 489

15

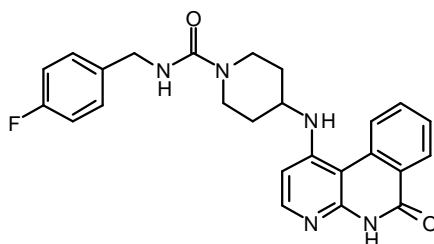


N-Bencil-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-carboxamida (489)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 359 usando 358 y isocianatometil-benceno para proporcionar 489. LC-MS (M+H = 428, obs. = 428).

#### Ejemplo 490

20



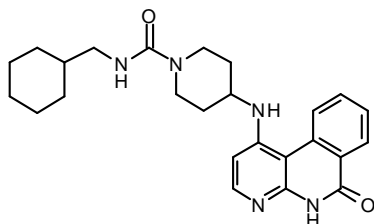
25

N-(3-Fluorobencil)-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-carboxamida (490)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 359 usando 358 y 1-fluoro-4-isocianatometil-benceno para proporcionar 490. LC-MS (M+H = 446, obs. = 446)

#### Ejemplo 491

30

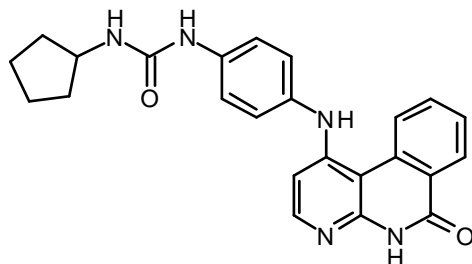


N-(Ciclohexilmetil)-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-carboxamida (491)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 359 usando 358 e isocianatometil-ciclohexano para proporcionar 491. LC-MS (M+H = 434, obs. = 434)

**Ejemplo 492**

5



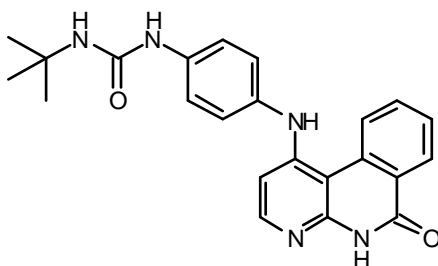
10

1-Ciclopentil-3-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino) fenil)urea (492)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 342 usando 340 e isocianato-ciclopentano para proporcionar 492. LC-MS (M+H = 415, obs. = 415).

**Ejemplo 493**

15



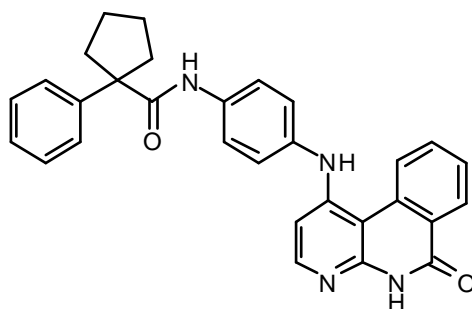
20

1-Ter-butil-3-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)urea (493)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 342 usando 340 y 2-isocianato-2-metil-propano para proporcionar 493. LC-MS (M+H = 402, obs. = 402).

**Ejemplo 494**

25



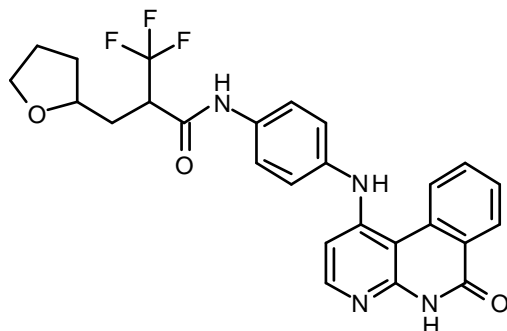
30

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-fenilciclopentancarboxamida (494)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 1-fenilciclopentan-carboxílico para proporcionar 494. LC-MS (M+H = 475, obs. = 475).

**Ejemplo 495**

5

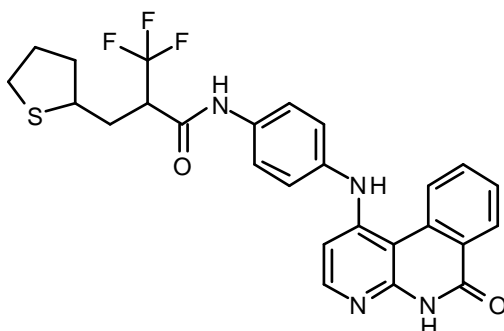


3,3,3-Trifluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)propanamida (495)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 3,3,3-trifluoro-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-propiónico para proporcionar 495. LC-MS (M+H = 497, obs. = 497).

**Ejemplo 496**

15

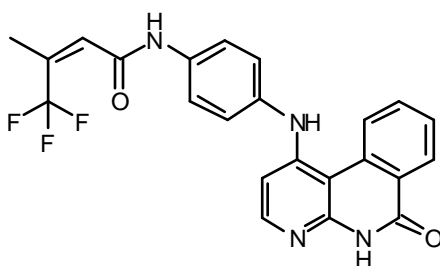


20 3,3,3-Trifluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-((tetrahidrotiofen-2-il)metil)propanamida (496)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 3,3,3-trifluoro-2-(tetrahidro-tiofen-2-ilmetil)-propiónico para proporcionar 496. LC-MS (M+H = 513, obs. = 513).

**Ejemplo 497**

30

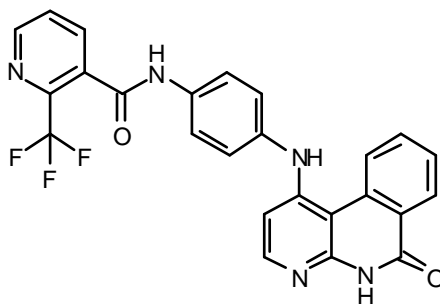


(Z)-4,4,4-Trifluoro-3-metil-N-(4-(6-oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)but-2-enamida (497)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido (Z)-4,4,4-trifluoro-3-metil-but-2-enoico para proporcionar 497. LC-MS (M+H = 439, obs. = 439).

**Ejemplo 498**

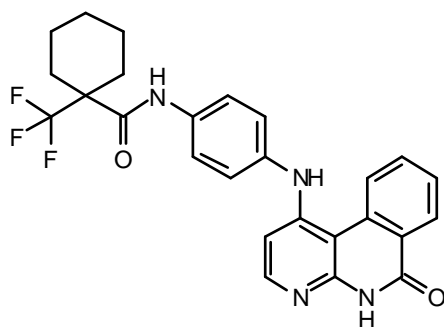
5



N-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzofc[1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)nicotinamida (498)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 2-trifluorometil-nicotínico para proporcionar 498. LC-MS (M+H = 476, obs. = 476).

10 **Ejemplo 499**

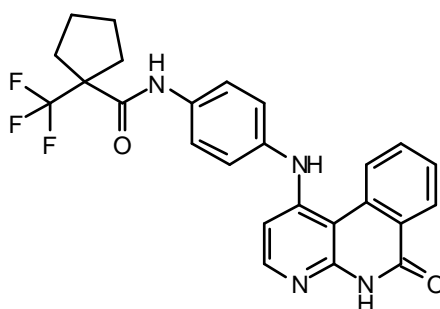


15

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzofc[1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-(trifluorometil)ciclohexancarboxamida (499)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 1-trifluorometil-ciclohexancarboxílico para proporcionar 499. LC-MS (M+H = 481, obs. = 481).

20 **Ejemplo 500**



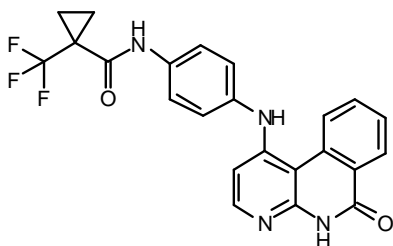
25

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihydrobenzofc[1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-(trifluorometil)ciclopentancarboxamida (500)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 1-trifluorometil-ciclopentan-carboxílico para proporcionar 500. LC-MS (M+H = 467, obs. = 467).

30 **Ejemplo 501**

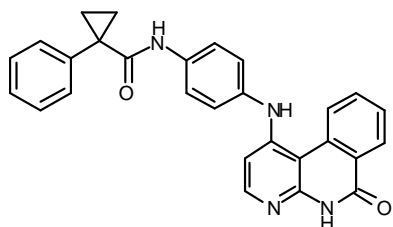
5



N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-(trifluorometil)ciclopropancarboxamida (501)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 1-trifluorometil-ciclopropan-carboxílico para proporcionar 501. LC-MS (M+H = 439, obs. = 439).

#### 10 Ejemplo 502



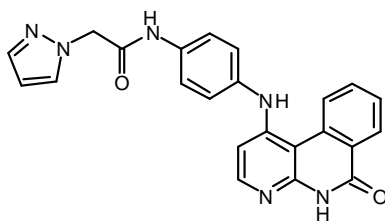
15

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-fenilciclopropancarboxamida (502)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 1-fenilciclopropan-carboxílico para proporcionar 502. LC-MS (M+H = 447, obs. = 447).

#### Ejemplo 503

20

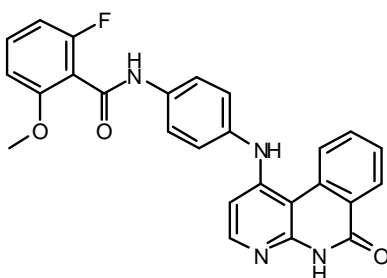


N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida (503)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido pirazol-1-il-acético para proporcionar 503. LC-MS (M+H = 411, obs. = 411).

#### Ejemplo 504

30

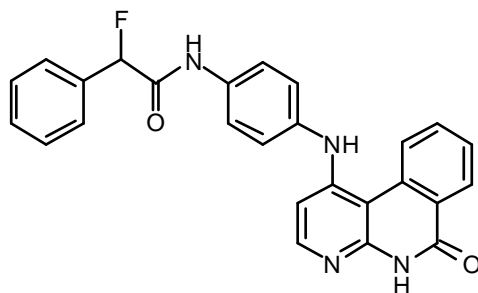


2-Fluoro-6-metoxi-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida (504)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 2-fluoro-6-metoxi-benzoico para proporcionar 504. LC-MS (M+H = 455, obs. = 455).

**Ejemplo 505**

5



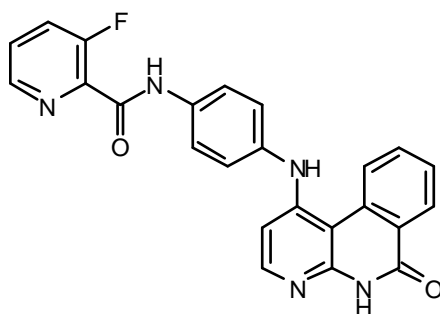
10

2-Fluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-fenilacetamida (505)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido fluoro-fenil-acético para proporcionar 505. LC-MS (M+H = 439, obs. = 439).

**Ejemplo 506**

15



20

3-Fluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)picolinamida (506)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 344 usando 340 y ácido 3-fluoro-piridin-2-carboxílico para proporcionar 506. LC-MS (M+H = 426, obs. = 426).

Los datos de **LC-MS** se obtuvieron usando un sistema Agilent 1100 HPLC

25 Columna: Waters, Xterra MS C18, 2.5  $\mu\text{m}$ , 2.1 mm x 20 mm.

Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0.1% en Agua

B: Ácido fórmico al 0.1% en Metanol

Gradiente: Incremento 15% B a 95% B en 3.2 min y mantener durante 1.4 min.

Reducción 95% B a 15% B durante 0.1 min y mantener durante 2.3 min.

30 Tiempo de ejecución: 7 min

Velocidad de flujo: 0.4 ml/min

Volumen de inyección: Definido por el usuario

UV: 254 nm, seguido por espectrometría de masas en un sistema Finnigan LCQ Duo (tipo de ionización: ESI, modo positivo (analizando analitos cargados positivamente)).

## DATOS BIOLÓGICOS

### Ensayos Bioquímicos para Actividad de Aurora:

- 5 1205 Los ensayos de Aurora descritos aquí se llevan a cabo en dos sistemas Caliper Life Sciences: el LC3000 y el Desktop Profiler. Estos proporcionan datos sobre actividad enzimática mediante la medición de las cantidades relativas de péptido de sustrato marcado fluorescentemente fosforilado o no fosforilado al final de una reacción enzimática. Estos estados de péptido diferentes se resuelven al aplicar una diferencia potencial a través de la muestra. La presencia del grupo fosfato cargado en el producto (a diferencia del sustrato) causa una movilidad de péptido diferente entre dos péptidos. Esto es visualizado por la excitación del marcador fluorescente en el sustrato y péptidos de producto y representado como picos dentro del software de análisis.

#### Método LC3000

- 15 Para medir la actividad inhibitoria de los inhibidores de Aurora A en el Caliper Life Sciences LC3000, se usa un instrumento de manejo de líquidos TTP Mosquito para poner 0.25 ul de la concentración de inhibidor adecuada en 100% de DMSO (para un cálculo de la curva de respuesta a dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos. A esto se añaden componentes de reacción hasta un volumen final de 25 ul:

0.067 ng/ul GST-Aurora A (Carna Biosciences 05-101. fusión GST N-terminal con Aurora A de longitud completa (1-403 aminoácidos), número de registro NP\_940835.1).

- 20 15 uM de ATP (Fluka, 02055)  
 1 mM de DTT (Sigma, D0632)  
 1 mM de MgCl<sub>2</sub> (Sigma, M1028)  
 1 uM de péptido de sustrato (secuencia FITC-LRRASLG-(CONH<sub>2</sub>), sintetizada por Tufts Peptide Synthesis service.  
 100 mM de HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338)

- 25 0.015% de Brij-35 (Sigma, B4184)

1207 La reacción se incuba durante 90 min a 25°C, y luego se detiene por la adición de 70 ul de regulador de pH Stop (100 mM de HEPES pH 7.5, 0.015% de Brij-35, 10 mM de EDTA (Sigma, E7889)).

- 30 La placa se lee en un Caliper LC3000 en un formato de ensayo de desplazamiento por movilidad Off-Chip, usando los siguientes parámetros para un chip 12-sipper: presión de tamizado – 1.8 psi, voltaje corriente arriba –2700, voltaje corriente abajo –1000. Estas condiciones causan que un sustrato no fosforilado y péptido de sustrato fosforilado se resuelvan como picos separados permitiendo la medición directa del porcentaje de conversión de sustrato en producto. El porcentaje de conversión puede ser graficado contra la concentración de inhibidor para producir una curva de respuesta a dosis sigmoide, de la cual se puede calcular una IC<sub>50</sub> usando XLFit para Microsoft Excel.

- 35 Método de Perfilador de Mesa

- 40 El Perfilador de Mesa (Desktop Profiler) utiliza el mismo principio que el LC3000 para calcular el porcentaje de conversión de un sustrato en producto. Caliper Life Sciences proporciona placas de 384 pocillos pre-elaboradas congeladas por vaporización particulares que contienen cinasas seleccionadas. Cada columna en la placa de 384 pocillos contiene una cinasa seleccionada particular. Una segunda placa, la 'placa de sustrato' contiene una mezcla de sustrato de péptido marcado fluorescentemente y ATP. Estos son dispuestos en columnas de tal forma que la transferencia para placa de sustrato a placa de enzimas proporcione la enzima correcta con la concentración de sustrato/ATP correcta. Se añaden compuestos a una placa de enzimas descongelada en el formato deseado, a concentraciones individuales. Las reacciones se inician mediante transferencia de la mezcla sustrato/ATP de la placa de sustrato. La placa de enzimas se incuba durante 90 mins a 25°C. La reacción se detiene por la adición de 70 ul de regulador de pH Stop (100 mM de HEPES pH 7.5, 0.015% de Brij-35, 10 mM de EDTA (Sigma, E7889)).

La lectura de la placa por el perfilador es idéntica a la del LC3000, y la proporción entre los picos de sustrato y producto proporciona la actividad de la enzima en ese pocillo. Esto se representa mejor por un mapa de calor de



placa que colorea cada pocillo por porcentaje de inhibición en comparación con controles positivo y negativo (sin inhibidores y sin ATP respectivamente).

5 En las siguientes Tablas 3a - 4b, la cuales muestran los resultados de las mediciones con perfilador de mesa, "+" significa 50-70% de inhibición, "++" significa 70-90% de inhibición, y "+++" significa >90% de inhibición. Las enzimas probadas para el perfilado fueron ABL, AKT1, AKT2, AurA, CHK1, CHK2, CK1d, Erk1, Erk2, FYN, GSK3b, INSR, LCK, LYN, MAPKAPK2, MET, MSK1, p38a, PKA, PKCz, PKD2, PRAK, RSK1 y SRC.

Tabla 3a: Compuestos de la invención probados contra un panel de enzimas diferentes a una concentración 10 micromolar del compuesto.

Ensayo de Perfilador – Porcentaje de Inhibición a 10 micromolar												
Compuesto del Ejemplo No.	ABL	AKT 1	AKT 2	AurA	C H K 1	CH K2	CK1 d	Erk 1	Erk 2	FYN	GS K3b	INS R
5												
6				+								
8												
9				+								
11												
13	+									+++		
16												
17												
19												
20												
26				++		+						
59	+										+	
51												
25				++		+						

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	54											
	58											
5	57											
	56											
	55											
	33				++							
10	31	+++	++	+++	+++	+	++	++	++	++	++	
	30	+			+++					+		
	29				++							
	52											
	60											
15	64											
	63											
	36				+++	++				+		
	66											
20	65											
	68											
	67											
	62											
	41											
	37				+							
	38				+							
	40											

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	39				+								
	61												
5	23												
	12	++									+		
	10												
	81	+++	+++	+++	+++		++	++	++	++	+++	+++	
10	82	++		+	+++		+	+			+++	++	
	83							+					
	99												
	98				+						+		
	97												
15	103	++									++		
	96	++		+	++		+	+			++	+	
	95	+++			++		+				+++		
	102												
20	109												
	121				+						++		
	120				+++		+++	+			+		
	113	++			++		++						

(continuación)

5

114	+++			+++		+				+		
139	+++			++		+				+++		
140	+									+		
141				+								
101				+++								
119												

10

Tabla 3b: Compuestos de la invención probados contra un panel de enzimas diferentes a una concentración 10 micromolar del compuesto.

15

Ensayo de Perfilador – Porcentaje de Inhibición a 10 micromolar													
Compuesto	del	LCK	LYN	MA	MET	MS	p38	PKA	PKC	PKD	PR	RSK	SRC
Ejemplo No.				PKA		K1	a		z	2	AK	1	
				PK2									
5													
6													
8													
9													
11													
13		"+"	"++"										"++"
16													
17													
19													
26													
59													

25

(continuación)

	51											
5	27											
	54											
	58											
	57											
10	56											
	55											
	33											
	31	"+++"	"+++"		"++"		"+++"		"+++"	"++"	"+"	"++"
15	30		"++"									"+"
	29											
	52											
	60											
20	64											
	63											
	36											
	66											
	65											
	68											
	67											
	62											
	41											
	37											
	38											

(continuación)

40												
39												
61												
23												
12												
10												
81	"+++"	"++++"	"+"	"++++"	"++++"	"+"	"++++"	"+"	"++++"	"++"	"++"	"++++"
82		"++"	"++++"		"+"		"++"		"+"	"++++"	"+"	"+"
83							"+"					
99												
98		"+"							"+"			
97												
103		"++"									"++"	"++"
96		"++"							"+"			"+"
95	"++"	"++++"										"++++"
102												
109												
121	"++"	"++"										"++"
120		"++"										"+"
113	"++"	"++++"					"+"					"++"
114	"+"	"++++"										"++++"
139	"++"	"++++"										"++++"
140												"+"

ES 2 401 550 T3

(continuación)

141												
101												
119												

5

10



Tabla 4a: Compuestos de la invención probados contra un panel de enzimas diferentes a una concentración 1 micromolar del compuesto.

5

10

15

20

Compuesto del Ejemplo No.	ABL	AKT1	AKT2	AurA	CHK1	CHK2	CK1d	Erk1	Erk2	FYN	GSK3b	INSR
25				"++"								
31												
30				"++"								
29				"+"								
27												
26												
33				"+"								
36				"+"								
34				"+++"								
35				"+++"								
96	"++"						"+"			"++"		
95	"+++"			"+"						"+++"		
120				"+++"		"+++"						
113	"+"			"+"		"+"				"++"		
114	"+++"			"+++"						"++"		
88												
125	"++"									"++"		

Tabla 4b: Compuestos de la invención probados contra un panel de enzimas diferentes a una concentración 1 micromolar del compuesto.

Compuesto del Ejemplo No.	LC K	LYN	MAPKAP K2	ME T	MSK 1	p38a	PK A	PKCz	PKD 2	PRA K	RSK 1	SRC
25												
31												
30												
29												
27												
26												
33												
36												
34												
35												
96		"++"				"+"						"+"
95	"+"											"+++"
120		"+"										
113	"+"	"++"										"+++"
114		"++"										"+++"
88												
125												

Determinación de valores IC50 de acuerdo con el Método LC3000

20 En los pocillos deseados de una placa de 384 pocillos, Aurora A (0.067 ng/ul) fue incubada con 15 uM de ATP (el valor KM), 1 mM de DTT, 1 mM de MgCl2, y 1 uM de sustrato de péptido (secuencia FITC-LRRASLG-(CONH2), FITC = isotiocianato de fluoresceína) en 100 mM de HEPES pH 7.5 y 0.015% de regulador de pH Brij-35. La reacción se incubó durante 90 min a 25°C, y luego se detuvo por la adición de 45 ul de regulador de pH Stop (100 mM de HEPES pH 7.5, 0.015% Brij-35, 10 mM EDTA).

25 La placa se leyó en un Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de desplazamiento por movilidad Off-Chip, usando los siguientes parámetros: presión de tamizado – 1.8 psi (0.12 kg/cm<sup>2</sup>), voltaje corriente arriba –2700, voltaje corriente abajo –1000. Estas condiciones causan que un péptido de sustrato no fosforilado se resuelva como un pico antes que aquél del producto de péptido fosforilado.

En la siguiente tabla "+" significa >100 nM, "++" significa 11-100 nM, y "+++" significa <11 nM.

30 Se ha probado una selección de compuestos como se proporciona abajo en la Tabla 5

5

Compuesto del Ejemplo No.	Actividad de Cinasa Aurora A (IC50)
5	
6	
8	
9	
16	
17	
19	
18	
15	
25	(+)
26	
24	
33	
31	(+)
32	(+)
30	(+)
29	(+)
36	(+)
35	(+)
34	(+)
44	(++)
45	(+)
43	(+)
42	(+)
48	(++)
46	(+)
47	(+)
53	(+)
73	
72	(+)
69	(++)
71	
83	
103	
96	
97	
98	

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	99	
	100	
	101	
5	111	
	89	
	91	
	90	
	92	
	93	
	94	
10	95	
	102	
	109	
	110	
	150	
	119	
	120	(+++)
15	112	
	113	
	114	(+)
	84	
	122	
	87	
	88	
20	125	
	126	
	128	
	129	
	130	

25

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	131	
	132	
	133	
5	134	
	135	
	136	
	137	
	138	
	139	(+)
	140	
10	141	
	123	(+)
	124	
	142	
	143	
	144	
	145	
15	146	
	148	(+++)
	147	
	149	
	151	
	449	(+)
	448	
20	450	
	452	(+)
	454	
	453	
	455	
	156	(+)
	456	
25	340	
	304	
	305	
	277	

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	457	
	379	(+++)
	382	(+++)
5	381	(+++)
	380	(+++)
	324	(++)
	295	
	201	
	385	(+++)
	384	(+++)
10	383	(++)
	459	
	458	
	296	(+)
	344	(++)
	279	(+++)
	341	(+)
15	317	(+)
	285	(+++)
	283	(++)
	386	(+++)
	378	(+++)
	387	(+++)
	388	(+++)
20	463	(+)
	461	(+)
	462	(+)
	460	(+)
	464	(+)
	343	(+++)
	275	(++)
25	345	(++)
	465	(+)
	468	(+)

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	466	(+)
	364	
	469	(++)
5	188	(+)
	470	(++)
	346	(+)
	342	(++)
	471	(+)
	326	(++)
	325	(++)
10	366	(+)
	472	
	389	(+++)
	390	(+++)
	391	(+++)
	392	(+)
	467	
15	482	
	474	
	475	(+)
	351	(++)
	281	(+++)
	393	(+++)
	394	(+++)
20	395	(+++)
	396	(+++)
	397	(+++)
	398	(+++)
	399	(+++)
	400	(++)
	473	
	307	
	367	
	294	(++)
	293	(+++)

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	401	(++)
	476	(+)
	477	
5	478	
	479	(+)
	289	(++)
	354	(+)
	480	
	276	(++)
	286	(++)
10	284	(+++)
	290	(++)
	402	(++)
	298	(+++)
	301	
	319	
	481	
15	332	
	331	(+)
	282	(+++)
	322	(+)
	291	(+++)
	329	(++)
	330	(++)
20	292	(++)
	267	(+++)
	266	
	299	
	300	(+)
	348	(+)
	405	(++)
25	308	(+)



ES 2 401 550 T3

(continuación)

	309	(+)
	269	(++)
5	268	(+++)
	272	(+++)
	271	(++)
	362	(+)
	365	
	363	(+)
	274	(++)
10	160	(+)
	406	
	350	(++)
	407	
	408	(+)
	270	(++)
	423	(+++)
15	424	
	425	
	173	(++)
	174	
	446	(++)
	428	
	347	
20	429	
	426	
	434	(++)
	358	
	334	
	328	
	327	(++)
25	187	(+)
	186	
	184	
	183	(+)

30

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	368	
	357	(+)
	360	
5	369	(+)
	430	(+)
	321	(+++)
	320	(++)
	432	(+++)
	433	(++)
	431	(+)
10	435	(+++)
	370	(+)
	371	(+)
	372	(++)
	445	(++)
	437	(+++)
	436	(++)
15	310	
	311	
	438	(+++)
	447	(++)
	297	(+++)
	318	
	312	
20	313	(+)
	314	(+)
	315	(+)
	335	(+)
	336	
	337	
	338	
25	339	
	212	
	213	(++)
	214	

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	215	(+)
	216	(++)
	218	
5	219	(+)
	220	
	221	
	373	(++)
	410	
	411	
	264	
10	265	(+)
	416	(+++)
	409	(+++)
	412	(+++)
	413	(+++)
	415	(+++)
	414	(+++)
15	439	(+++)
	374	(++)
	375	
	361	
	359	
	227	
	228	(+)
20	229	
	440	(+++)
	349	(+++)
	352	(++)
	442	(+++)
	443	(+++)
	444	(+++)
	441	(+++)
	230	
	404	(+++)

ES 2 401 550 T3

(continuación)

	403	(+++)
	303	(++)
	376	
5	377	(+)
	417	(+++)
	420	(+++)
	418	(+++)
	506	(++)
	505	(++)
	504	(+++)
10	503	(++)
	502	(++)
	419	(+++)
	421	(++)
	422	(++)
	501	(++)
	500	(++)
15	499	(++)
	498	(+++)
	495	(++)
	494	(++)
	484	
	486	
	487	
20	492	
	493	
	485	(+)
	288	(+)
	483	(+)
	287	(+)
	488	(+)
	489	
	490	
	491	

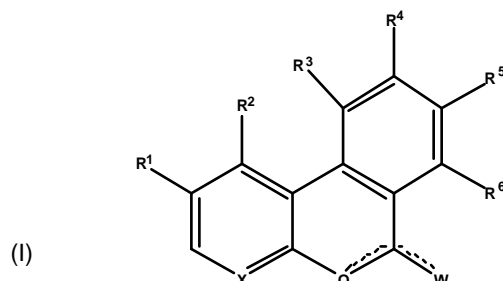
Otros ensayos se conocen de la literatura y podrían llevarse a cabo fácilmente por la persona capacitada en la técnica (véase, por ejemplo Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrona et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

- 5 Se entiende en vista de las enseñanzas de esta invención para alguien de capacidad ordinaria en la técnica que ciertos cambios y modificaciones pueden hacerse a la misma sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I

5



en donde

10 **W** se selecciona de Hal, Ar-alc, Het-alc, O, OH, SH, S(O)<sub>m</sub>Z, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het, Z, OZ, OAr, OHet, OAlq o NRR';

**Q** es N o NH para satisfacer la valencia adecuada

**X** se selecciona de N o [N<sup>+</sup>-O];

----- indica un enlace sencillo o doble;

15 **R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>** se seleccionan independientemente de hidrógeno, Hal, Z, OZ, OAr, OHet, OH, NRR', Ar, Ar-alc, Het, Het-alc, S(O)<sub>m</sub>Z, S(O)<sub>m</sub>Ar, S(O)<sub>m</sub>Het, C(O)<sub>m</sub>OR, NRC(O)<sub>m</sub>R', NRSO<sub>2</sub>R', NRC(O)<sub>m</sub>NR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OZ o C(O)NRR';

**R y R'** se seleccionan independientemente de hidrógeno, Z, Ar, Ar-alc, Het, Het-alc, OZ, OAr, S(O)<sub>m</sub>Z, S(O)<sub>m</sub>Ar o S(O)<sub>m</sub>Het;

20 **Z** indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en la cual 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F, Cl y/o Br, y/o en la cual uno o dos grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes se pueden reemplazar por grupos O, N, NH, S, SO, SO<sub>2</sub>, y/o CH=CH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C;

25 **Ar** indica fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, Z, OR, N(R)<sub>2</sub>, SR, NO<sub>2</sub>, CN, COOR, CON(R)<sub>2</sub>, NRCOZ, NRSO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>Z, CO-Het, Het, O[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R), O[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NHCOOZ, NHCON(R)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het, NHCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het, OCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, OCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, CHO y/o COZ;

**Hal** indica Cl, Br, I, o F

30 **Het** indica independientemente un heterociclo mono-, bi- o tricíclico saturado, no saturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, Z, OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R)<sub>2</sub>, SR, NO<sub>2</sub>, CN, COOR, CON(R)<sub>2</sub>, O[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R), O[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het', NHCOOZ, NHCON(R)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NHCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, OCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>, OCONH[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, NRCOZ, NRSO<sub>2</sub>Z, SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>Z, CO-Het, CHO, COZ, =S, =NH, =NZ, oxi (-O<sup>-</sup>) y/o =O (oxígeno de carbonilo);

**alc** indica alquileno ramificado o no ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el cual 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F, Cl y/o Br, y/o en el cual uno o dos grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes se pueden reemplazar por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NZ, CH=CH y/o C≡C, y que se pueden sustituir por Hal, OR, SR, Ar y/o =O;

35 **m** es 0, 1 ó 2;

**n** es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

**p** es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

en donde al menos uno de **R<sup>1</sup>** a **R<sup>6</sup>** no es H, y

con la condición de que dicho compuesto no sea 2,8-dicloro-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona, 2-cloro-8-metil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona, o 2-cloro-8-metoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona,

y

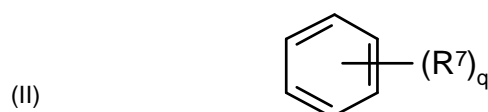
5 un solvato, sal, tautómero y estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en donde Q es NH y W es O.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es NRR'.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es NRR' con R siendo H y R' siendo como se muestra en la fórmula (II)

10

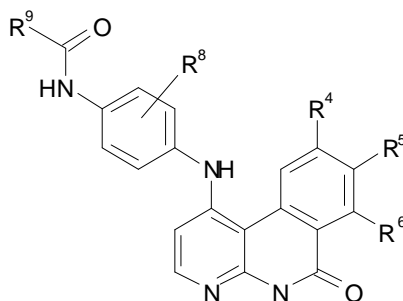


en donde  $R^7$  indica hidrógeno, Hal, Z, OZ, OH, NRR', Ar, Het, sulfanilo, C(O)OR, NRC(O)R', NRSO<sub>2</sub>R', NRC(O)NR', o C(O)NRR' y q es un entero de 1 a 5.

15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W indica Hal o NRR'; Q es N; X es N;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^6$  indican independientemente hidrógeno o Z; y  $R^4$  y  $R^5$  indica Hal o OZ.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se conforma a la fórmula (V)

20



en donde

25  $R^9$  indica Ar, Het o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos con  $R^8$ ,

$R^8$  indica H, metilo, metoxi, etilo, etoxi, OH, CN, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo o Hal y  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definió para la fórmula (I) en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde  $R^8$  es H.

30 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde  $R^8$  es F.

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 que conforma las subfórmulas A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L y M de la fórmula (V), en donde

en la Subfórmula A

$R^9$  es fenilo, no sustituido, o monosustituido o independientemente disustituído, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

35  $R^8$  es H o F,

uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

5 mientras que los dos restantes de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son H, en la Subfórmula B

$R^9$  es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituído, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

$R^8$  es H,

10 uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

mientras que los dos restantes de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son H, en la Subfórmula C

$R^9$  es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituído, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

$R^8$  es H,

15  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son H,

en la Subfórmula D

$R^9$  es fenilo,

$R^8$  es H,

20 uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, ácido carboxílico 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

mientras que los dos restantes de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son H,

en la Subfórmula E

25  $R^9$  es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituido, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

$R^8$  es H,

$R^4$  es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

30  $R^5$ ,  $R^6$  son H,

en la Subfórmula F

$R^9$  es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituido, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

$R^8$  es H,

35  $R^5$  es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxipropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

$R^4$ ,  $R^6$  son H,



en la Subfórmula G

R<sup>9</sup> es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituido, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

R<sup>8</sup> es H,

5 R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxiopropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son H,

en la Subfórmula H

R<sup>9</sup> es fenilo, sustituido por CF<sub>3</sub> y F,

10 R<sup>8</sup> es H,

uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxiopropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

15 mientras que los dos restantes de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

en la Subfórmula J

R<sup>9</sup> es fenilo, sustituido por CF<sub>3</sub> y F,

R<sup>8</sup> es H,

20 R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxiopropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son H,

en la Subfórmula K

R<sup>9</sup> es fenilo,

25 R<sup>8</sup> es H,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son independientemente hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxiopropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

30 R<sup>4</sup> es H,

en la Subfórmula L

R<sup>9</sup> es ciclohecolo, fenilamino, (trifluorometil)piridilo,

R<sup>8</sup> es H,

35 uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es hidroximetilo, N-(2-(dimetilamino)etil)carbamoilo, COONH<sub>2</sub>, (4-Metilpiperazina-1-carbonilo), COOCH<sub>3</sub>, COOH, N-(2-aminoetil)carbamoilo, N-(2,3-diidroxiopropil)carbamoilo, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, aminometilo, 3-morfolin-4-il-propil amidilo, 2-hidroxi etil amidilo, metoxi, F, Cl, 2-morfolin-4-il-etil amidilo, N-(3-(dimetilamino)propil)carbamoilo o CF<sub>3</sub>,

mientras que los dos restantes de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

en la Subfórmula M

R<sup>9</sup> es fenilo, no sustituido, o monosustituido, o independientemente disustituido, por metoxi, CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> o Cl,

R<sup>8</sup> es H,

5 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son metoxi,

R<sup>6</sup> es H.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

9-(2-Fluoro-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona

9-(2-Trifluorometil-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona

10 9-(3-Trifluorometil-bencilamino)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona

N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida

2-Metoxi-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida

2,3-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida

1-(4-Cloro-fenilamino)-8,9-dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona

15 1-(2-Fluoro-fenilamino)-8,9-dimetoxi-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona

1-(4-Benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8] naftiridin-8-carboxilato de metilo

Ácido 1-(4-benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxílico

N-(4-(8-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida

1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxamida

20 1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxamida

1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxamida

1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2,3-dihidroxipropil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-8-carboxamida

N-(4-(8-((Etil(2-hidroxietil)amino)metil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida

N-(4-(8-Cloro-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida

25 N-(4-(8-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida

N-(4-(9-(Hidroximetil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida

N-(4-(9-(Aminometil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida

Ácido 1-(4-benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxílico

1-(4-Benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida

30 1-(4-Benzamidofenilamino)-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8] naftiridin-9-carboxamida

- N-(2-Aminoetil)-1-(4-benzamidofenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida
- 1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida
- 1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida
- 1-(4-Benzamidofenilamino)-N-(2-idroxi)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida
- 5 N-(4-(9-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida
- N-(4-(9-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida
- N-(4-(9-(((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida
- N-(4-(9-Cloro-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida
- N-(4-(9-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida
- 10 N-(2-(Dimetilamino)etil)-1-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)fenilamino)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida
- 1-(4-(3,4-Difluorobenzamido)fenilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-9-carboxamida
- 2-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-N-fenilacetamida
- 15 N-(2-Fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida
- N-(3-Fluoro-4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida
- N-(5-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)piridin-2-il)benzamida
- N-(4-((6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)metil)fenil)benzamida
- 3,5-Difluoro-N-(4-((6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)metil)fenil)benzamida
- 20 N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)encil)benzamida
- 1-(4-(Benciloxi)fenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona
- 1-(4-(3-Fluorobenciloxi)fenilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona
- 1-(1-Bencil-1H-indazol-5-ilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona
- 1-Metil-3-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)urea
- 25 1-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-3-fenilurea
- N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)nicotinamida
- 1-metil-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
- 3,3,3-Trifluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)propanamida
- N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-fenilacetamida
- 30 N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)ciclopropancarboxamida
- 2-Ciclopropil-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)acetamida

- 2-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)-N-fenilacetamida  
 N-(3-Fluorofenil)-2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)acetamida  
 N-(4-Fluorofenil)-2-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)piperidin-1-il)acetamida  
 4-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida  
**5** N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida  
 2-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 3-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 4-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida  
**10** 3,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 3,5-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 [4-(6-Oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico  
 2-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida  
 2,6-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
**15** 4-Cloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 3,5-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 2,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 3-Cloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 4-Metil-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
**20** 2,6-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 3-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida  
 2-Fluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida  
 3,4-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 2,4-Dicloro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
**25** N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida  
 N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida  
 3,4-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-ciclohexi]-benzamida  
 N-[4-(9-Trifluorometil-6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida  
 4-Fluoro-N-[4-(9-trifluorometil-6-oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida  
**30** N-[4-(6-Oxo-5,6-dihidro-bencoc[1,8]naftiridin-1-iloxi)-fenil]-benzamida

- N-[4-(8,9-Dimetoxi-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida
- N-[4-(9-Fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-Fluoro-N-[4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida
- 4-Fluoro-N-[4-(8-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida
- 5 4-Fluoro-N-[4-(8-cloro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida
- 4-Fluoro-N-[4-(8,9-dimetoxi-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida
- 3,4-Difluoro-N-[4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida
- 2,3-Difluoro-N-[4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida
- 4-Fluoro-N-[4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida
- 10 4-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(9-fluoro-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida
- 9-Fluoro-1-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-ilamino}-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona
- 9-Fluoro-1-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-ilamino}-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona
- Éster etílico de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 2,3-Difluoro-N-[4-(6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida
- 15 [4-(6-Oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8] naftiridin-1-ilamino)-fenil]-amida de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico
- Ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 2-Dimetilamino-etil amida de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 20 (3-Dimetilamino-propil)-amida de ácido 1-(4-benzoilamino-fenilamino)-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8] naftiridin-7-carboxílico
- 3-Morfolin-4-il-propil amida de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 2-Hidroxi etil amida de ácido 1-[4-benzoilamino-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- Ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 25 2-Dimetilamino-etil amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 2-Dimetilamino-propil amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 30 (2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 3-Morfolin-4-il-propil amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 2-Hidroxi etil amida de ácido 1-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-7-carboxílico
- 35 4-Fluoro-N-[4-(7-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida

N-[4-(7-Hidroxi-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida

N-{4-[(7-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-6-oxo-5,6-dihidro-benzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)-fenil]-benzamida

9-(2-Bromobencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona

9-(2-Clorobencilamino)benzo[c][1,8]naftiridin-6(5H)-ona

5 N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-fenilciclopentancarboxamida

3,3,3-Trifluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)propanamida

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-(trifluorometil)ciclohexancarboxamida

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-(trifluorometil)ciclopentancarboxamida

10 N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-(trifluorometil)ciclopropanancarboxamida

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-1-fenilciclopropanancarboxamida

N-(4-(6-Oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida

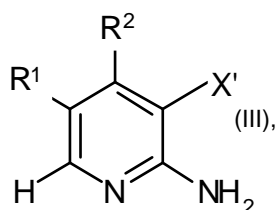
2-Fluoro-6-metoxi-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)benzamida

2-Fluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil)-2-fenilacetamida

15 3-Fluoro-N-(4-(6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,8]naftiridin-1-ilamino)fenil) picolinamida.

11. Un proceso para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula (I), caracterizado además porque un compuesto de la fórmula (III)

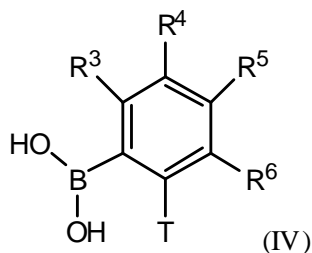
20



en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado como se estableció en la fórmula (I); y X' es un grupo saliente; de preferencia Br; I; Cl o trifluorato, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)

25

5



en donde  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado como se estableció en la fórmula (I); y T es COOmetilo, COOetil o nitrilo.

10

12. Un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 o una sal, solvato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo cualquier mezcla de los mismos en todas las proporciones, e incluyendo opcionalmente un excipiente, diluyente y/o adyuvante.

13. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal, solvato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo cualquier mezcla de los mismos en todas las proporciones, y por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo adicional.

15

14. Un conjunto (kit) que consiste en empaques separados de

(a) un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal, solvato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo cualquier mezcla de los mismos en todas las proporciones, y

(b) un medicamento que comprende un segundo ingrediente activo de medicamento.

20

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal, solvato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo cualquier mezcla de los mismos en todas las proporciones, para tratar enfermedades hiperproliferativas.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.