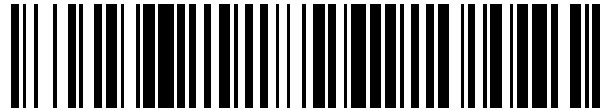


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 168**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

C07D 249/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2006 E 06772406 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 1898903**

54 Título: **Inhibidores de la actividad Akt**

30 Prioridad:

10.06.2005 US 689726 P
07.11.2005 US 734188 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2013

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

ARMSTRONG, DONNA, J.;
HU, ESSA, H.;
KELLY, MICHAEL, J. III;
LAYTON, MARK, E.;
LI, YIWEI;
LIANG, JUN;
RODZINAK, KEVIN, J.;
ROSSI, MICHAEL, A.;
SANDERSON, PHILIP, E. y
WANG, JIABING

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 409 168 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 la actividad Akt

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de naftiridina sustituidos que son inhibidores de la actividad de una o más de las isoformas de la serina/treonina quinasa, Akt (también conocida como PKB; en adelante en el presente documento denominada "Akt"). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a procedimientos de uso de los presentes compuestos en el tratamiento de cáncer.

La apoptosis (muerte celular programada) desempeña papeles esenciales en el desarrollo embrionario y en la patogénesis de diversas enfermedades, tales como enfermedades neuronales degenerativas, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Un trabajo reciente ha conducido a la identificación de diversos productos génicos pro- y antiapoptóticos que están implicados en la regulación o ejecución de la muerte celular programada. La expresión de genes antiapoptóticos, tales como Bcl2 o Bcl-x_L, inhibe la muerte celular apoptótica inducida por diversos estímulos. Por otra parte, la expresión de genes proapoptóticos, tales como Bax o Bad, lleva a la muerte celular programada (Adams y col. *Science*, 281:1322-1326 (1998)). La ejecución de la muerte celular programada está mediada por proteinasas relacionadas con la caspasa-1, que incluyen la caspasa-3, la caspasa-7, la caspasa-8 y la caspasa-9, etc. (Thornberry y col. *Science*, 281: 1312-1316 (1998)).

La ruta de la fosfatidilinositol 3'-OH quinasa (PI3K)/Akt parece importante para la regulación de la supervivencia celular/muerte celular (Kulik y col., *Mol. Cell. Biol.* 17:1595-1606 (1997); Franke y col., *Cell*, 88:435-437 (1997); Kauffmann-Zeh y col., *Nature* 385:544-548 (1997) *Hemmings Science*, 275:628-630 (1997); Dudek y col., *Science*, 275:661-665 (1997)). Los factores de supervivencia, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1), promueven la supervivencia celular en diversas condiciones induciendo la actividad de PI3K (Kulik y col., 1997, *Hemmings* 1997). La PI3K activada es causante de la producción de fosfatidilinositol(3,4,5)-trifosfato (PtdIns(3,4,5)-P3), que, a su vez, se une a, y promueve la activación de, la serina/treonina quinasa Akt, que contiene un dominio de homología de pleckstrina (PH) (Franke y col. *Cell*, 81:727-736 (1995); *Hemmings Science*, 277:534 (1997); Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.* 10:262-267 (1998), Alessi y col., *EMBO J.* 15: 6541-6551 (1996)). Los inhibidores específicos de PI3K o mutantes dominantes negativos de Akt abolen las actividades promotoras de supervivencia de estos factores de crecimiento o citocinas. Se ha descrito previamente que los inhibidores de PI3K (LY294002 o wortmanina) bloquearon la activación de Akt mediante quinasas que actúan anteriormente. Además, la introducción de PI3K constitutivamente activa o mutantes de Akt promueve la supervivencia celular en condiciones en las que las células sufren normalmente muerte celular apoptótica (Kulik y col. 1997, Dudek y col. 1997).

Se han identificado tres miembros de la subfamilia de Akt de serina/treonina proteína quinasas reguladas por segundos mensajeros y se han denominado Akt1/ PKB α , Akt2/PKB β , and Akt3/PKB γ (en adelante en el presente documento se denominan "Akt1", "Akt2" y "Akt3"), respectivamente. Las isoformas son homólogas, particularmente en regiones que codifican los dominios catalíticos. Las Akts se activan mediante eventos de fosforilación que tienen lugar en respuesta a la señalización de PI3K. La PI3K fosforila fosfolípidos de inositol de membrana, generando los segundos mensajeros fosfatidil-inositol 3,4,5-trifosfato y fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato, que se ha demostrado que se unen el dominio PH de Akt. El modelo actual de activación de Akt propone la incorporación de la enzima a la membrana mediante fosfoinosítidos 3'-fosforilados, donde tiene lugar la fosforilación de los sitios reguladores de Akt mediante las quinasas presentes anteriormente en la ruta metabólica (B.A. *Hemmings, Science* 275:628-630 (1997); B.A. *Hemmings, Science* 276: 534 (1997); J. Downward, *Science* 279:673-674 (1998)).

La fosforilación de Akt1 tiene lugar en dos sitios reguladores: Thr³⁰⁸, en el bucle de activación del dominio catalítico, y en Ser⁴⁷³, cerca del extremo carboxi terminal (D. R. Alessi y col. *EMBO J.* 15:6541-6551 (1996) y R. Meier y col. *J. Biol. Chem* 272:30491-30497 (1997)). En Akt2 y Akt3 hay presencia de sitios de fosforilación reguladores equivalentes. La quinasa cadena arriba, que fosforila Akt en el sitio de bucle de activación, se ha clonado y se ha denominado proteína quinasa 1 dependiente de 3'-fosfoinosítido (PDK1). La PDK1 no solo fosforila la Akt, sino también la quinasa S6 ribosómica p70, p90RSK, quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK) y la proteína quinasa C. La quinasa cadena arriba, que fosforila el sitio regulador de Akt cerca del extremo carboxi terminal, no ha sido identificada aún, pero informes recientes implican un papel de la quinasa unida a integrina (ILK- 1), una proteína quinasa serina/treonina, o autofosforilación.

El análisis de niveles de Akt en tumores humanos mostró que la Akt2 está sobreexpresada en un número significativo de cánceres de ovarios (J. Q. Cheng y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:9267-9271(1992)) y pancreáticos (J. Q. Cheng y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:3636-3641 (1996)). De forma similar, se observó que la Akt3 está sobreexpresada en líneas celulares de cánceres de mama y de próstata (Nakatani y col. *J. Biol. Chem.* 274:21528-21532 (1999)).

65

El supresor de tumores PTEN, una fosfatasa de proteínas y lípidos que elimina específicamente el fosfato 3' de PtdIns(3,4,5)-P3, es un regulador negativo de la ruta de PI3K/Akt (Li y col., Science 275:1943-1947 (1997), Stambolic y col., Cell 95:29-39 (1998), Sun y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96:6199-6204 (1999)). Las mutaciones de la línea germinal de PTEN son responsables de síndromes cancerosos humanos tales como enfermedad de Cowden (Liaw y col. Nature Genetics 16:64-67 (1997)). La PTEN está eliminada en un gran porcentaje de tumores humanos y las líneas celulares tumorales sin PTEN funcional muestran niveles elevados de Akt activada (Li y col., anteriormente, Gulberg y col., Cancer Research 57:3660-3663 (1997), Risinger y col., Cancer Research 57:4736-4738 (1997)).

Estas observaciones demuestran que la ruta de PI3K/Akt tiene papeles importantes en la regulación de la supervivencia celular o de la apoptosis en tumorigénesis.

La inhibición de la activación y la actividad de Akt puede lograrse inhibiendo PI3K con inhibidores tales como LY294002 y wortmanina. Sin embargo, la inhibición de PI3K tiene potencial para afectar indiscriminadamente no solo a las tres isozimas de Akt, sino también a otras moléculas de señalización que contienen el dominio PH que son dependientes de PtdIns(3,4,5)-P3, tales como la familia Tec de tirosina quinasas. Además, se ha descrito que la Akt se puede activar mediante señales de crecimiento que son independientes de PI3K.

Alternativamente, la Akt se puede inhibir bloqueando la actividad de la quinasa que actúa con anterioridad PDK1. No se han descrito inhibidores de PDK1 específicos. Se nuevo, la inhibición de PDK1 tendría como consecuencia la inhibición de múltiples proteínas quinasas cuyas actividades dependen de PDK1, tales como isoformas de PKC atípicas, SGK y quinasas S6 (Williams y col. Curr. Biol. 10: 439-448 (2000)). Los documentos WO2004/096130 y US2003/199511 también divulgan inhibidores de proteína quinasa.

Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos que sean inhibidores de Akt.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos novedosos que son inhibidores de Akt.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para tratar cáncer que comprende administrar dichos inhibidores de la actividad Akt.

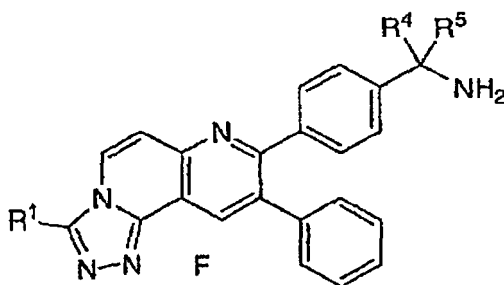
Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de naftiridina sustituidos que inhiben la actividad Akt. En particular, los compuestos divulgados inhiben selectivamente una o dos de las isoformas de Akt. La invención también proporciona composiciones que comprenden dichos compuestos inhibidores y procedimientos de inhibición de la actividad Akt mediante la administración del compuesto a un paciente con necesidad de tratamiento de cáncer.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la actividad de la serina/treonina quinasa Akt. En una primera realización de la presente invención, los inhibidores de la actividad Akt se ilustran mediante la Fórmula J como se define en las reivindicaciones.

En una realización los inhibidores de la presente invención se ilustran mediante la Fórmula F:



en la que:

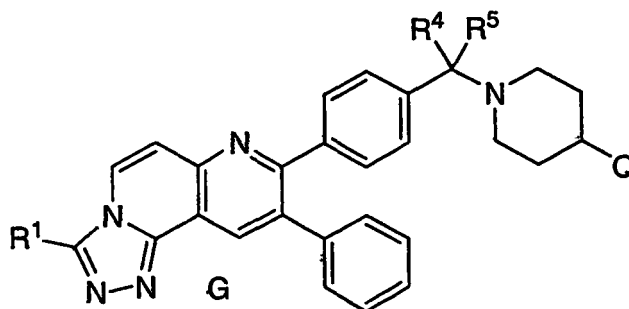
R⁴ y R⁵ son independientemente: H y alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre: OH y halo; y pudiendo estar unidos R⁴ y R⁵ formando un cicloalquilo (C₃-C₇); y

R¹ es como se define en la reivindicación 3.
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de los mismos.

En una realización los inhibidores de la presente invención se ilustran mediante la Fórmula F: en la que:

- 5 R¹ está seleccionado de entre: H, NH₂, OH y alquilo (C₁-C₆);
R⁴ y R⁵ son independientemente: H y alquilo (C₁-C₆);
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 En una realización los inhibidores de la presente invención se ilustran mediante la Fórmula G:



en la que:

a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2;

- 15 Q está seleccionado de entre: heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{6a};

R¹ está seleccionado de entre: H, oxo, (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₁₀), (C=O)_aO_b-arilo, (C=O)_aO_b-alqueno (C₂-C₁₀), (C=O)_aO_b-alquino (C₂-C₁₀), CO₂H, halo, OH, O_b-perfluoroalquilo (C₁-C₆), (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b-cicloalquilo (C₃-C₆), S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-alquilo (C₁-C₁₀) y (C=O)_aO_b-heterociclilo, estando dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R⁶;

- 20 R⁴ y R⁵ son independientemente: H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre: OH y halo; y pudiendo tomarse conjuntamente R⁴ y R⁵ para formar un cicloalquilo (C₃-C₇), pudiendo estar dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de R⁶;

- 25 R⁶ es: (C=O)_aO_b-alquilo C₁-C₁₀, (C=O)_aO_b-arilo, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, (C=O)_aO_b-heterociclilo, CO₂H, halo, CN, OH, O_b-perfluoroalquilo C₁-C₆, O_a(C=O)_bNR⁷R⁸, oxo, CHO, (N=O)R⁷R⁸, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-alquilo (C₁-C₁₀) o (C=O)_aO_b-cicloalquilo C₃-C₆, estando dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, heterociclilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{6a};

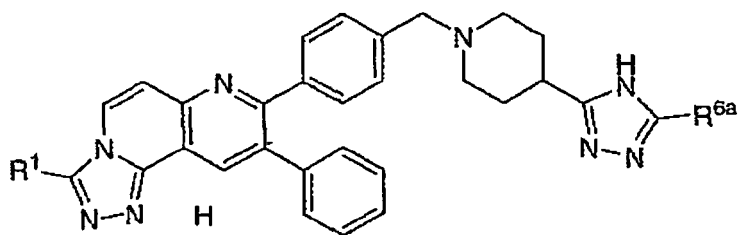
- 30 R^{6a} está seleccionado de entre: (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₁₀), O_a-perfluoroalquilo (C₁-C₃), alqueno (C₀-C₆)-S(O)_mR^a, SH, oxo, OH, halo, CN, alqueno (C₂-C₁₀), alquino (C₂-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₆), alqueno (C₀-C₆)-arilo, alqueno (C₀-C₆)-heterociclilo, alqueno (C₀-C₆)-N(R^b)₂, C(O)R^a, alqueno (C₀-C₆)-CO₂R^a, C(O)H y alqueno (C₀-C₆)-CO₂H, estando dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre R^b, OH, alcoxi (C₁-C₆), halógeno, CO₂H, CN, O_a(C=O)_b-alquilo (C₁-C₆), oxo y N(R^b)₂;

- 35 R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente de entre: H, (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₁₀), (C=O)_aO_b-cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)_aO_b-arilo, (C=O)_aO_b-heterociclilo, alqueno (C₂-C₁₀), alquino (C₂-C₁₀), SH, SO₂R^a y (C=O)_aNR^b₂, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{6a}, o R⁷ y R⁸ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 3 - 7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S, estando dicho heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{6a};

R^a es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, o heterociclilo; y

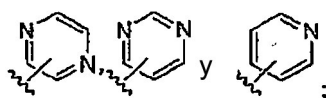
R^b es independientemente: H, alquilo (C₁-C₆), arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₆) o S(O)_mR^a; o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 45 En una realización los inhibidores de la presente invención se ilustran mediante la Fórmula H:



en la que:

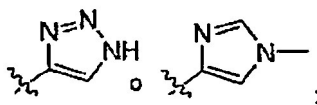
- 5 R¹ es heterociclilo, estando dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre: alquilo (C₁-C₆), OH, halo y NH₂;
R^{6a} se selecciona de entre:



10 y
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

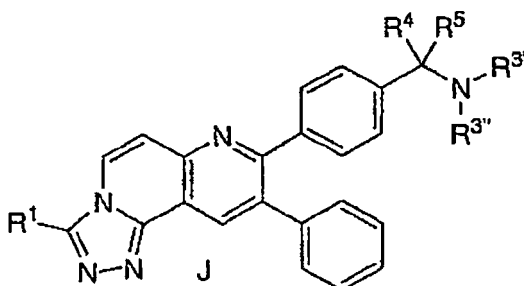
En una realización los inhibidores de la presente invención se ilustran mediante la Fórmula H:
en la que:

R¹ se selecciona de entre:



15 y todos los otros sustituyentes y variables son como se definen en la novena realización; o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores de la presente invención se ilustran por la fórmula J:



20 en la que:

a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2;

- 25 R¹ se selecciona de entre: CF₃, H, oxo, (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₁₀), (C=O)_aO_b-arilo, (C=O)_aO_b-alquenoilo (C₂-C₁₀), (C=O)_aO_b-alquinoilo (C₂-C₁₀), CO₂H, halo, OH, O_b-perfluoroalquilo (C₁-C₆), (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b-cicloalquilo (C₃-C₈), S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-alquilo (C₁-C₁₀) y (C=O)_aO_b-heterociclilo, estando dichos alquilo, arilo, alquenoilo, cicloalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados de R⁶;
R³ y R^{3'} están seleccionados independientemente de entre: CF₃, H, oxo, (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₁₀), (C=O)_aO_b-arilo, (C=O)_aO_b-alquenoilo (C₂-C₁₀), (C=O)_aO_b-alquinoilo (C₂-C₁₀), CO₂H, halo, OH, O_b-perfluoroalquilo (C₁-C₆), (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b-cicloalquilo (C₃-C₈), S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-alquilo (C₁-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-heterociclilo y (C=O)_aO_b-heterociclilo, estando dichos alquilo, arilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados de R⁶, o R³ y R^{3'} se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar una piperidina o pirrolidina que puede estar opcionalmente sustituida con uno a cinco sustituyentes seleccionados de R⁶;

R⁴ y R⁵ son independientemente: H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre: OH y halo; y pudiendo tomarse R⁴ y R⁵ conjuntamente para formar un cicloalquilo (C₃-C₇), pudiendo estar dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de R⁶;

5 R⁶ es: CF₃, (C=O)_aO_b-alquilo C₁-C₁₀, (C=O)_aO_b-arilo, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, (C=O)_aO_b heterociclilo, CO₂H, halo, CN, OH, O_b-perfluoroalquilo C₁-C₆, O_a(C=O)_bNR⁷R⁸, oxo, CHO, (N=O)R⁷R⁸, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-alquilo (C₁-C₁₀) o (C=O)_aO_b-cicloalquilo C₃-C₈, estando dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados de R^{6a};

10 R^{6a} está seleccionado de entre: CF₃, (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₁₀), O_a-perfluoroalquilo (C₁-C₃), alquileo (C₀-C₆)-S(O)_mR_a, SH, oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₆), alquileo (C₀-C₆)-arilo, alquileo (C₀-C₆)-heterociclilo, alquileo (C₀-C₆)-N(R^b)₂, (C=O)_aNR^b₂, C(O)R^a, alquileo (C₀-C₆)-CO₂R^a, C(O)H y alquileo (C₀-C₆)-CO₂H, estando dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre R^b, OH, alcoxi (C₁-C₆), halógeno, CO₂H, CN, O_a(C=O)_b-alquilo (C₁-C₆), oxo y N(R^b)₂;

15 R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente de entre: CF₃, H, (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₁₀), (C=O)_aO_b-cicloalquilo (C₃-C₈), (C=O)_aO_b-arilo, (C=O)_aO_b-heterociclilo, alquenilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀), SH, SO₂R^a y (C=O)_aNR^b₂, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados de R^{6a}, o R⁷ y R⁸ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S, estando dicho heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{6a};

R^a es alquilo (C₁-C₆), NR^b₂, cicloalquilo (C₃-C₆), arilo o heterociclilo; y

20 R^b es independientemente: H, alquilo (C₁-C₆), NH₂, arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₆), (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₆) o S(O)_mR^a;

o una sa o un estereoisómerol farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen:

30 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-4**);
9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-5**);
-fenil-8-(4-[[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-6**);
35 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-tiol (**1-7**);
3-metil-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**2-2**);
9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**2-3**);
40 3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-[[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**2-4**);
3-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**2-5**); y
2-[[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]amino)etanol (**2-6**);

45 o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos.

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención incluyen sales TFA de los compuestos siguientes:

50 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-4**);
9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-5**);
9-fenil-8-(4-[[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-6**);
55 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-tiol (**1-7**);
3-metil-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**2-2**);
9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**2-3**);
60 3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-[[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**2-4**);
3-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**2-5**);
2-[[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]amino)etanol (**2-6**);

- 3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**9-9**);
 3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazolo-6-il-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**9-10**);
 5 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**9-11**);
 3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**9-12**);
 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**13-3**);
 10 5-[[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]amino]metil]piridin-2-ol (**13-8**);
 N¹,N¹,2,2-tetrametil-N³-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil}propano-1,3-diamina (**13-9**);
 N³-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil}-N¹-(4-hidroxifenil)-betaalaninamida (**14-6**);
 15 1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-13**);4-[3-(1-metil-5fenil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (**16-41**);
 1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-42**);
 1-[4-[3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-43**);
 1-[4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-44**);
 20 1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-48**);
 1-[4-[9-fenil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-49**);
 1-[4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-50**);
 1-[4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-51**);
 25 4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (**16-52**);
 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-53**);
 1-[4-[3-(3-metil-2H-3lambda~5~imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-54**);
 4-[3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (**16-55**);
 1-[4-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-56**);
 30 4-[3-(5-ciclopropil-4H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (**16-57**);
 1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-58**);
 4-[9-fenil-3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (**16-59**);
 1-[4-[9-fenil-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-60**);
 1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-61**);
 1-[4-[3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-62**);
 1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-63**);
 4-[9-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (**16-64**);
 1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotien-1-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-65**);
 1-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]etano-1,2-diol (**16-68**);
 40 4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]imidazolidin-2-ona (**16-69**);
 (2R)-2-amino-2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]etanol (**16-70**);
 (2R)-2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2-(metilamino)etanol (**16-71**);
 1-[4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**17-6**);
 1-[4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**17-7**);
 45 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopropanamina (**33-5**);
 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopropanamina (**33-6**);
 1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopropanamina (**33-7**);
 N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-5-piridin-4-il-2-furamida (**39-2**);
 (3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**39-43**);
 50 3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(quinolin-3-ilcarbonil)amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**39-44**);
 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**39-46**);
 1-[4-(9-etil-2-fenil[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-b]pirazin-3-il)fenil]ciclopropanamina (**42-6**); y
 1-[4-(9-etil-3-fenil[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido[2,3-b]pirazin-2-il)fenil]ciclopropanamina (**42-7**);

55 o un estereoisómero de los mismos.

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención incluyen sales de ácido fórmico de los compuestos siguientes:

- 60 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo [3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-4**); y
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-5**);
 65 o un estereoisómero de los mismos.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen:

- 9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (1-4);
- 5 9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (1-5);
9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (1-6);
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-tiol (1-7);
- 10 3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-2);
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-3);
3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-4);
- 15 3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-5);
2-[(9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]amino)etanol (2-6);
- 20 8-(4-aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol (3-8);
1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (4-3);
4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencilamina (5-3);
8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-2);
1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (7-4); y
- 25 9-fenil-8-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil-fenil}-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridina (8-10)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención incluyen sales de HCl de los compuestos siguientes:

- 30 8-(4-aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol (3-8);
1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (4-3);
4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencilamina (5-3);
8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-2); y
- 35 1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (7-4);
3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-5);
[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metilcarbamato de terc-butilo (9-6);
[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (9-7);
- 40 5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (9-8);
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-13);
- 45 3-(1H-bencimidazol-6-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-14);
3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-15);
3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-16);
- 50 5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina (9-17);
9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-18);
- 55 3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-19);
3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina (9-20);
4-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (9-21);
- 60 3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (9-22);
2-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (9-23);
- 65 1-[4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]piperidina-4-carboxamida (9-24);

- 1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]piperidina-4-carboxamida (9-25);
 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (13-3);
 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (13-4);
 N-[2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-N-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]amina (13-5);
 N³-(2-hidroxifenil)-N³-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]-beta-alaninamida (13-6);
 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]piperidina-4-carboxamida (13-7);
 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina (13-10);
 2-fluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina (13-11);
 2,2-difluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina (13-12);
 2,3-dihidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina (13-13);
 4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]ciclohexanamina (13-14);
 4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]ciclohexanamina (13-15);
 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]propan-1-amina (13-16);
 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina (13-17);
 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina (13-18);
 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina (13-19);
 N-[4-[3-(ammoniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-amina (13-21);
 N³-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]-N¹-(2-hidroxifenil)-betaalaninamida (14-4);
 (8-{4-[(ciclohexilamino)metil]fenil}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)metanol (14-5);
 [9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-3-il-4-H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (14-7);
 1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]piperidina-4-carboxamida (14-8);
 1-[4-[3-(1-oxidopiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]metanamina (16-4);
 1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-5);
 1-[4-[3-(4-fluorofenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]metanamina (16-6);
 4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]benzoniitrilo (16-7);
 4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encilamina (16-8);
 1-[4-[3-(1-oxidopiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]metanamina (16-9);
 5-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]iridina-2-ol (16-10);
 1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-11);
 4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encilamina (16-12);
 1-[4-(9-fenil-3-pirazol-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-14);
 1-[4-(9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-15);
 1-[4-(9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-16);
 1-[4-(9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-17);
 1-[4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]metanamina (16-18);
 1-[4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]metanamina (16-19);
 1-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]encil]metanamina (16-20);
 1-[4-(9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-21);
 1-[4-(9-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-22);
 1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-23);
 {8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanamina (16-24);
 {8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanol (16-25);
 1-[4-(9-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-26);
 1-[4-(9-fenil-3-(1H-tetraazol-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-27);
 8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina-3-carboxamida (16-28);
 1-[4-(3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-29);
 1-[4-(3-[(metilsulfonil)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-30);
 {8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}acetoniitrilo (16-31);
 2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]etanol (16-32);
 N-[(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)metil]acetamida (16-33);
 1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-36);
 1-[4-(3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-38);
 1-[4-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-40);
 1-[4-(9-fenil-3-[(2R)-pirrolidin-2-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-44);
 1-[4-(9-fenil-3-[(2S)-pirrolidin-2-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]metanamina (16-45);

- 4-[3-(1-aminoetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-46);
 1-[4-[3-(1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-47);
 1-[4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-66);
- 5 2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]propan-2-amina (16-67);
 1-[4-[3-(5-etilisoazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-72);
 5-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (16-73);
 6-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (16-74);
 6-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridazin-3(2H)-ona (16-75);
- 10 N-[4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenil]acetamida (16-76);
 1-[4-[3-(4-fenoxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-77);
 1-[4-[3-(1H-bencimidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-78);
 4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenil]metanol (16-79);
- 15 4-[3-(4-ciclohexilfenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-80);
 4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (16-81);
 1-[4-[3-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-82);
 4-[9-fenil-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-83);
 1-[4-[3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-84);
 1-[4-[3-(1-butil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-85);
- 20 1-[4-(3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-86);
 1-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]metanamina (17-4);
 N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amina (17-5);
 9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-[[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (21-4);
- 25 1-[4-[9-fenil-3-(3H-1lambda⁴,3-tiazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (22-4);
 1-[4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-4lambda⁵-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (22-5);
 1-[4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (22-6);
 1-[4-[3-(azetidid-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (26-3);
 1-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]piperidina-4-carboxamida (26-4);
- 30 1-[4-[3-(morfolin-4-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (26-5);
 2-[[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]amino]etanol (26-6);
 1-[4-[3-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (26-7);
 4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (26-8);
 N-[[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]-N-metilamina (26-9);
 N-[[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]-N,N-dimetilamina (26-10);
- 35 3-metil-9-fenil-8-(4-[[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (31-1);
 1-[4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopropanamina (33-8);
 1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopropanamina (33-9);
- 40 1-[4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopropanamina (33-10);
 (1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (34-5);
 (1R)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (34-6);
 (1R)-1-[4-[9-fenil-3-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (35-1);
 (1R)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (35-2);
- 45 (1R)-1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (35-3);
 (1R)-1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (35-4);
 (1R)-1-[4-(3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (35-5);
 (1R)-1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (35-6);
 (1R)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-1-amina (36-1);
- 50 2-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina (37-4)
 2-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina (38-1);
 3-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino]-2-oxoetil)piridina (39-1);
 N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-5-piridin-3-il-2-furamida (39-3);
 N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-5-piridin-3-il-1H-pirrole-3-carboxamida (39-4);
- 55 4-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino]-2-oxoetil)morfolina (39-7);
 2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino]-2-oxoetanamina (39-8);
 4-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino]-2-oxoetil)piridina (39-9);
 2,4-dihidroxi-6-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino]-2-oxoetil)pirimidina (39-10);
 2-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino]-2-oxoetil)piridina (39-11);
- 60 3-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino]-2-oxoetil)piridina (39-12);
 3-metil-9-fenil-8-[4-(((piridin-3-ilamino)carbonil]amino)metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-14);
 3-metil-9-fenil-8-(4-(((piridin-3-ilcarbonil]amino)metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-20);
 3-metil-9-fenil-8-(4-(((quinolin-3-ilcarbonil]amino)metil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-26);
 8-(4-(((1H-bencimidazol-2-ilacetil]amino)metil]fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-29);
- 65 8-(4-(((1H-bencimidazol-2-ilacetil]amino)metil]fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-30);
 3-metil-8-[4-(((6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)carbonil]amino)metil]fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-34);

3-metil-9-fenil-8-(4-[[3-piridin-3-ilpropanoil]amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-37);
 3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[piridin-3-ilacetil]amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-38);
 9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-8-(4-[[piridin-3-ilacetil]amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (39-39);
N-{(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida (39-47); y
N-{(1*R*)-1-[4-(3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida (39-49);

o un estereoisómero de los mismos.

Otros compuestos específicos de la presente invención incluyen:

9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (1-4);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (1-5);
 9-fenil-8-(4-[[4-(4-piridin-2-il-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (1-6);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-tiol (1-7);
 3-metil-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-2);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-3);
 3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-[[4-(4-piridin-2-il-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-4);
 3-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-5);
 2-[[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]amino)etanol (2-6);
 8-(4-aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol (3-8);
 1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (4-3);
 4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencilamina (5-3);
 8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-2);
 1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]jetanamina (7-4);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridina (8-10);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-4);
 3-(1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-5);
 [9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metilcarbamato de terc-butilo (9-6);
 [9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (9-7);
 5-[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)peridin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (9-8);
 3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-9);
 3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-10);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-11);
 3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-12);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-13);
 3-(1*H*-bencimidazol-6-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-14);
 3-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-15);
 3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-16);
 5-[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina (9-17);
 9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-18);
 3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-19);

- 3-[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina (**9-20**);
 4-[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (**9-21**);
 5 3-[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (**9-22**);
 2-[9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (**9-23**);
 10 1-[4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]piperidina-4-carboxamida (**9-24**);
 1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]piperidina-4-carboxamida (**9-25**);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**10-4**);
 9-fenil-8-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**11-4**);
 15 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**12-1**);
 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**13-3**);
 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**13-4**);
 20 N-[2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-N-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]amina (**13-5**);
 N¹-(2-hidroxfenil)-N³-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-beta-alaninamida (**13-6**);
 25 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]piperidina-4-carboxamida (**13-7**);
 5-[[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]amino]metil]piridin-2-ol (**13-8**);
 N¹,N¹,2,2-tetrametil-N³-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propano-1,3-diamina (**13-9**);
 30 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(3-metil-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina (**13-10**);
 2-fluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina (**13-11**);
 2,2-difluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina (**13-12**);
 2,3-dihidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina (**13-13**);
 4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]ciclohexanamina (**13-14**);
 35 4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]ciclohexanamina (**13-15**);
 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina (**13-16**);
 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina (**13-17**);
 40 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina (**13-18**);
 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina (**13-19**);
 {[8-(4-[[3-(hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]metil]fenil)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (**13-20**);
 45 N-[4-[3-(ammoniometil)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-amina (**13-21**);
 [9-fenil-8-(4-[[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (**14-3**);
 50 N³-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-N¹-(2-hidroxfenil)-betaalaninamida (**14-4**);
 (8-[4-[[ciclohexilamino]metil]fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (**14-5**);
 N³-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-N¹-(4-hidroxfenil)-betaalaninamida (**14-6**);
 [9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil]fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (**14-7**);
 55 1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]piperidina-4-carboxamida (**14-8**);
 {8-[4-(1-aminociclopropil]fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (**15-2**);
 1-[4-(9-fenil-3-piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-3**);
 1-[4-[3-(1-oxidopiridin-3-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-4**);
 1-[4-(3,9-difenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-5**);
 60 1-[4-[3-(4-fluorofenil)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-6**);
 4-[8-[4-(aminometil]fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]benzonitrilo (**16-7**);
 4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (**16-8**);
 1-[4-[3-(1-oxidopiridin-2-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-9**);
 5-[8-[4-(aminometil]fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]iridina-2-ol (**16-10**);
 65 1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (**16-11**);
 4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (**16-12**);

- 1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-13);
1-[4-(9-fenil-3-pirazin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-14);
1-[4-[9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-15);
5 1-[4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-16);
1-[4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-17);
1-[4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-18);
1-[4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-19);
1-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-20);
1-[4-[9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-21);
10 1-[4-[9-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-22);
1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-23);
{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanamina (16-24);
{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (16-25)
1-[4-(9-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-26);
15 1-[4-[9-fenil-3-(1H-tetraazol-1-ilmetil)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-27);
8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina-3-carboxamida (16-28);
1-[4-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-29);
1-[4-[3-[(metilsulfonil)metil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-30);
{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]acetoniitrilo (16-31);
20 2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]etanol (16-32);
N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil)acetamida (16-33);
4-[3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-34);
1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-35);
1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-36);
25 1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1,2-bencisoxazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-37);
1-[4-(3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-38);
1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-39);
1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-40);
30 4-[3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-41);
1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-42);
1-[4-[3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-43);
1-[4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-44);
35 1-[4-[9-fenil-3-[(2S)-pirrolidin-2-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-45);
4-[3-(1-aminoetil)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-46);
1-[4-[3-(1H-imidazol-2-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-47);
1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-48);
1-[4-[9-fenil-3-(trifluorometil)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-49);
40 1-[4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-50);
1-[4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-51);
4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilaminan (16-52);
1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-53);
1-[4-[3-(3-metil-2H-3lambda⁵-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-54);
45 4-[3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-55);
1-[4-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-56);
4-[3-(5-ciclopropil-4H-pirazol-3-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-57);
1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-58);
4-[9-fenil-3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-59);
50 1-[4-(9-fenil-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-60);
1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-61);
1-[4-[3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-62);
1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-63);
4-[9-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-64);
55 1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotien-1-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-65);
1-[4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-66);
2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]propan-2-amina (16-67);
1-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-iletano-1,2-diol (16-68);
60 4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]imidazolidin-2-ona (16-69);
(2R)-2-amino-2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]etanol (16-70);
(2R)-2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2-(metilamino)etanol (16-71);
1-[4-[3-(5-etilsoxazol-3-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina (16-72);
5-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (16-73);
65 6-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (16-74);
6-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridazin-3(2H)-ona (16-75);

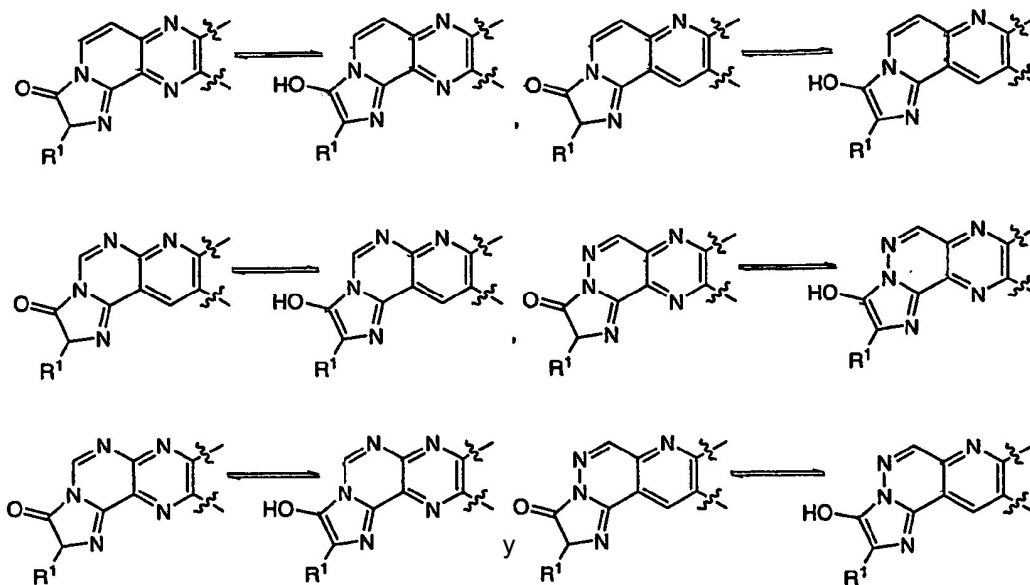
- N-(4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)acetamida (16-76);
 1-{4-[3-(4-fenoxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-77);
 1-{4-[3-(1H-bencimidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina(16-78);
 (4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)metanol (16-79);
 5 4-[3-(4-ciclohexilfenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-80);
 4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (16-81);
 1-{4-[3-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-82);
 4-9-fenil-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (16-83);
 1-{4-[3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-84);
 10 1-{4-[3-(1-butil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-85);
 1-{4-[3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-86);
 5-({[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino}metil)piridin-2-ol (17-3);
 1-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]metanamina (17-4);
 N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amina (17-5);
 15 1-{4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}metanamina (17-6);
 1-{4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}metanamina (17-7);
 N-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]acetamida (18-1);
 4-({[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino}metil)fenol(19-1);
 1-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-
 20 il]metanamina (20-1);
 9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-
 naftiridina (21-4);
 1-{4-[3-(1H-lmidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (22-3);
 1-{4-[9-fenil-3-(3H-1lambda⁴,3-tiazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (22-4);
 25 1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-4lambda⁵-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (22-5);
 1-(4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)metanamina (22-6);
 4-[9-Fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (26-2);
 1-{4-[3-(azetid-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (26-3);
 1-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)piperidina-4-carboxamida (26-4);
 30 1-{4-[3-(morfolin-4-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (26-5);
 2-({[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil}amino)etanol (26-6);
 1-{4-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (26-7);
 4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (26-8);
 N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N-metilamina (26-9);
 35 N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N,N-dimetilamina (26-10);
 [4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanol (28-1);
 {4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanol (28-2);
 1-{4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}etanol (29-2);
 9-fenil-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (30-1);
 40 3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)peridin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (31-1);
 9-fenil-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (32-1);
 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropanamina (33-5);
 1-[4-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]ciclopropanamina (33-6);
 1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropanamina (33-7);
 45 1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-
 il]fenil}ciclopropanamina (33-8);
 1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropanamina (33-9);
 1-{4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopropanamina (33-10);
 (1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (34-5);
 50 (1R)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (34-6);
 (1R)-1-[4-(9-fenil-3-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (35-1);
 (1R)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (35-2);
 (1R)-1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (35-3);
 (1R)-1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (35-4);
 55 (1R)-1-[4-(3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (35-5);
 (1R)-1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (35-6);
 (1R)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-1-amina (36-1);
 2-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina (37-4)2-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-
 f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina (38-1);
 60 3-(2-({[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino}-2-oxoetil)piridina (39-1);
 N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-5-piridin-4-il-2-furamida (39-2);
 N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-5-piridin-3-il-2-furamida (39-3);
 N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-5-piridin-3-il-1H-pirrol-3-carboxamida (39-4);
 2-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]acetamida (39-5);
 65 (2-({[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (39-6);
 4-(2-({[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino}-2-oxoetil)morfolina (39-7);

- 2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetanamina (39-8);
 4-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)piridina (39-9);
 2,4-dihidroxi-6-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)pirimidina (39-10);
 2-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)piridina (39-11);
 3-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)piridina (39-12);
 5 *N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-pirazin-2-ilacetamida (39-13);
 3-metil-9-fenil-8-[4-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil]fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-14);
 2-(2-hidroxifenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-15);
 2-(3-hidroxifenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-16);
 10 2-(4-hidroxifenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-17);
 2-(3,4-dihidroxifenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-18);
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-fenilacetamida (39-19);
 3-metil-9-fenil-8-(4-(((piridin-3-ilcarbonil)amino)metil)fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-20);
 2-hidroxi-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]benzamida (39-21);
 15 2-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propanamida (39-22);
 4-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-4-oxobutanoato de metilo (39-23);
 2-hidroxi-*N*-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)benzamida (39-24);
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)acetamida (39-25);
 3-metil-9-fenil-8-(4-((quinolin-3-ilcarbonil)amino)metil)fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-26);
 20 *N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida (39-27);
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)acetamida (39-28);
 8-(4-(((1*H*-bencimidazol-1-ilacetil)amino)metil)fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-29);
 8-(4-(((1*H*-bencimidazol-2-ilacetil)amino)metil)fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-30);
 25 2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-31);
 2-(1*H*-indazol-1-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-32);
 2-(5,6-dimetil-4-oxotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-33);
 3-metil-8-[4-(((6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)carbonil)amino)metil]fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-34);
 30 2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-35);
 3-ciano-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propanamida (39-36);
 3-metil-9-fenil-8-(4-(((3-piridin-3-ilpropanoil)amino)metil)fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-37);
 3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-(((piridin-3-ilacetil)amino)metil)fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-38);
 35 9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il-8-(4-(((piridin-3-ilacetil)amino)metil)fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-39);
N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida (39-40);
N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-{4-{3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]encil}-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida (39-41);
 40 {2-[[4-(3-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil](3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (39-42);
 3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil}fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-43);
 3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(quinolin-3-ilcarbonil)amino]ciclopropil}fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-44);
 45 *N*-{1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]ciclopropil}-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida (39-45);
 3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-(((piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil}fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-46);
N-{(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida (39-47);
N-{(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}acetamida (39-48);
 50 *N*-{(1*R*)-1-[4-{3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]encil}etil}-2-piridin-3-ilacetamida (39-49);
N-{1-metil-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}acetamida (39-50); y
N-{1-metil-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}acetamida (39-51);

o una sal o esteroisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 55 Los compuestos de la presente invención puede tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (tal como se describe en: E.L. Eliel y S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y están presentes como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, estando todos los isómeros y mezclas de los mismos posibles, incluidos isómeros ópticos, todos dichos estereoisómeros incluidos en la presente invención.
 60

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar presentes como tautómeros y se pretende que ambas formas tautómeras estén comprendidas en el ámbito de la invención, incluso aunque solo se describa una estructura tautómera. Por ejemplo, lo siguiente está dentro del ámbito de la presente invención:



Los tetrazoles están presentes como una mezcla de tautómeros 1H/2H. Las formas tautómeras del resto tetrazol están también dentro del ámbito de la presente invención.

- 5 Cuando cualquier variable (por ejemplo R^2 , etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente con respecto a todas las otras apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las líneas trazadas dentro de los sistemas de anillo representan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo sustituibles. Si el sistema de anillo es bicíclico, se pretende que el enlace esté unido a cualquiera de los átomos adecuados de cada uno de los anillos del resto bicíclico.

Se entiende que un experto en la técnica puede incorporar uno o más átomos de silicio (Si) a los compuestos de la presente invención en lugar de uno o más átomos de carbono para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica a partir de materiales de partida disponibles. El carbono y el silicio difieren en sus radios covalentes, lo que provoca diferencias en la distancia de enlace y la disposición estérica cuando se comparan enlaces análogos C-elemento y Si-elemento. Estas diferencias provocan cambios sutiles en el tamaño y en la forma de los compuestos que contienen silicio en comparación con el carbono. Un experto en la técnica entendería que las diferencias en el tamaño y en la forma pueden provocar diferencias sutiles o significativas en potencia, solubilidad, carencia de actividad del objetivo, propiedades de envasado, etc. (Diass, J. O. y col., *Organometallics* (2006) 5:1188-1198; Showell, G.A. y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16:2555-2558).

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

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

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

"Alcoxi" representa bien un grupo alquilo cíclico o bien un grupo alquilo no cíclico del número de átomos de carbono indicado unido por un puente de oxígeno. "Alcoxi" comprende, por lo tanto, las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

- 5 Si no se ha especificado ningún número de átomos de carbono, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente está presente un doble enlace carbono-carbono, y puede haber presencia de hasta cuatro enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Por lo tanto, "alquenilo (C₂-C₁₀)" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se ha indicado un grupo alquenilo sustituido.

15 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Puede haber presencia de hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Por lo tanto, "alquinilo (C₂-C₁₀)" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, etc. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener enlaces triples y puede estar sustituida si se ha indicado un grupo alquinilo sustituido.

20 En determinados casos, los sustituyentes pueden estar definidos con un intervalo de carbonos que incluyen cero, tal como alquileo (C₀-C₆)-arilo. Si se toma el arilo de modo que sea un fenilo, esta definición incluiría fenilo por sí mismo, así como -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, CH (CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph, etc.

25 Como se usa en el presente documento, se pretende que "arilo" signifique cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos de carbono en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, indanilo y bifenilo. En casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo no es aromático, se entiende que la unión es a través del anillo aromático.

30 El término heteroarilo, como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S. Los grupos heteroarilo, dentro del ámbito de la presente invención, incluyen pero sin limitación: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolino. Como con la definición de heterociclo expuesta más adelante, se entiende también que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga nitrógeno. En casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo no es aromático o no contiene ningún heteroátomo, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o a través del anillo que contiene heteroátomos, respectivamente. Dichos restos heteroarilo para el sustituyente Q incluyen, pero sin limitación: 2-bencimidazolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo y 4-isoquinolinilo.

40 El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se pretende que signifique un heterociclo aromático o no aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. "Heterociclilo" incluye, por lo tanto, los heteroarilos mencionados anteriormente, así como análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" incluyen, pero sin limitación, los siguientes: benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxiobenzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede tener lugar a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

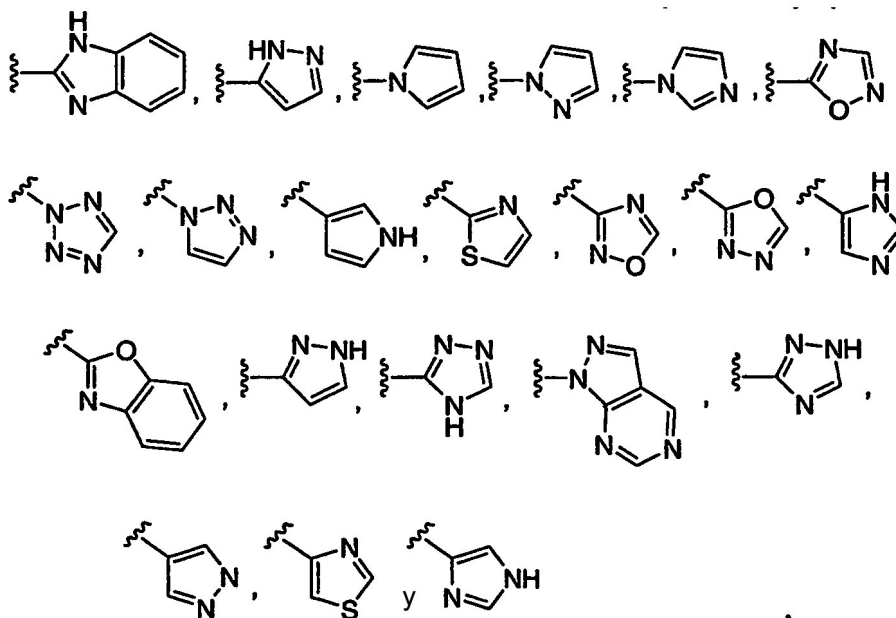
60 Como apreciarán los expertos en la técnica, "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se pretende que incluya cloro (Cl), fluoro (F), bromo (Br) y yodo (I).

65 En una realización, Q está seleccionado de entre: benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo,

tetrahidropirano, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, piridin-2-onilo, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofurano, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazino, dihidropirazolilo, dihidropiridino, dihidropirimidino, dihidropirrolilo, dihidroquinolino, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotieno, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxi-benzo, tetrahidrofurano y tetrahidrotieno, y N-óxidos de los mismos, opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^{6a} . La unión de un sustituyente heterocíclico puede tener lugar a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

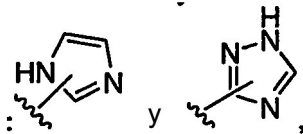
En otra realización, Q está seleccionado de entre: 2-azepinona, bencimidazolilo, bencimidazolono, 2-diazapinona, imidazolilo, 2-imidazolidinona, indolilo, isoquinolinilo, morfolino, piperidilo, piperazino, piridilo, pirrolidino, 2-piperidinona, 2-pirimidinona, 2-pirolidinona, quinolinilo, tetrazolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo y tienilo, opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de R^{6a} . La unión de un sustituyente heterocíclico puede tener lugar a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

En otra realización más, si Q es heterocíclico, Q está seleccionado de entre:



que están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de R^{6a} .

En otra realización más, si Q es heterocíclico, Q está seleccionado de entre:



que están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de R^{6a} .

En una realización, R^1 está seleccionado de entre: oxo, $(C=O)_aO_b$ -alquilo (C_1-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -alqueno (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -alquino (C_2-C_{10}), CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo (C_1-C_6), $(C=O)_aNR^7R^8$, CN , $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo (C_3-C_8), $S(O)_2NR^7R^8$, SH, $S(O)_2$ -alquilo (C_1-C_{10}) y $(C=O)_aO_b$ -heterocíclico, estando dichos alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y heterocíclico opcionalmente sustituidos con R^{6a} ,

En otra realización, R^1 está seleccionado de entre: oxo, $(C=O)_aO_b$ -alquilo (C_1-C_{10}), CO_2H , halo, OH, CN, alcoxi (C_1-C_6), $S(O)_2NR^7R^8$, SH, $S(O)_2$ -alquilo (C_1-C_{10}), $O(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6) y $N(R^b)_2$, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con R^{6a} .

En otra realización, R^1 está seleccionado de entre: oxo, NH_2 , OH, SH, O_a -alquilo (C_1-C_6), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con R^{6a} .

En una realización, R^1 está seleccionado de entre: H, oxo, $(C=O)_aO_b$ -alquilo (C_1-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -alqueno (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -alquino (C_2-C_{10}), CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo (C_1-C_6), $(C=O)_aNR^7R^8$,

CN, (C=O)_aO_b-cicloalquilo (C₃-C₈), S(O)₂NR⁷R⁸, SH, S(O)₂-alquilo (C₁-C₁₀) y (C=O)_aO_b-heterociclilo, estando dichos alquilo, arilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con R^{6a},

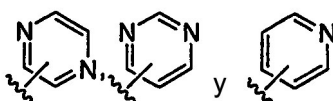
5 En otra realización, R¹ está seleccionado de entre: H, oxo, (C=O)_aO_b-alquilo (C₁-C₁₀), CO₂H, halo, OH, CN, alcoxi (C₁-C₆), S(O)₂NR⁷R⁸, SH, S(O)₂-alquilo (C₁-C₁₀), O(C=O)-alquilo (C₁-C₆) y N(R^b)₂, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con R^{6a}.

10 En otra realización, R¹ está seleccionado de entre: H, oxo, NH₂, OH, SH, O_a-alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con R^{6a}.

10 En otra realización, R⁴ y R⁵ son H.

15 En una realización, cuando Q está sustituido con R^{6a}, dicho R^{6a} es heterociclilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de R^b, OH, alcoxi (C₁-C₆), halógeno, CO₂H, CN, O_a(C=O)_b-alquilo (C₁-C₆), oxo, y N(R^b)₂.

En otra realización, si Q está sustituido con R^{6a}, dicho R^{6a} está seleccionado de entre:



20 opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre oxo, OH, N(R^b)₂, halógeno y O_a-alquilo (C₁-C₆).

En una realización R^b está seleccionado independientemente de ente H y alquilo (C₁-C₆).

25 En una realización de la fórmula J, R⁴ y R⁵ son independientemente: H y CH₃, o R⁴ y R⁵ pueden estar unidos formando ciclopropilo.

30 La forma libre de compuestos de Fórmula A está incluida en la presente invención, así como las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos. Algunos de los compuestos específicos aislados ejemplificados en el presente documento son las sales protonadas de compuestos de amina. El término "forma libre" se refiere a compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables comprendidas no sólo incluyen las sales aisladas ejemplificadas por los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de compuestos de Fórmula A. La forma libre de los compuestos de sal específicos descrita se puede aislar usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre se puede regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio acuosos diluidos. Las formas libres puede diferir algo de sus respectivas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y básicas son, por el contrario, farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres para los fines de la invención.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la presente invención que contengan un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan bien mediante cromatografía de intercambio iónico o bien haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico que forma la sal deseada en un disolvente adecuado o en diversas combinaciones de disolventes. De forma similar, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

50 Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención tal como se forman haciendo reaccionar un compuesto básico de la presente invención con un ácido orgánico o inorgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, 55 toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

60 Si el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio son particularmente preferentes. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias,

secundarias y terciarias, aminoras sustituidas que incluyen aminoras sustituidas de origen natural, aminoras cíclicas y resinas de intercambio iónicas básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y de otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe de forma más completa por Berg y col., "Pharmaceutical Salts," J.

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

UTILIDAD

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la actividad Akt y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de cáncer, en particular cánceres asociados con irregularidades en la actividad Akt y dianas celulares posteriores en la activación de Akt. Dichos cánceres incluyen, pero sin limitación, cáncer de ovario, de páncreas, de mama y de próstata, así como cánceres (incluido glioblastoma) en los que el supresor tumoral PTEN está mutado (Cheng y col., Proc. Natl. Acad. Sci. (1992) 89:9267-9271; Cheng y col., Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93:3636-3641; Bellacosa y col., Int. J. Cancer (1995) 64:280-285; Nakatani y col., J. Biol. Chem. (1999) 274:21528-21532; Graff, Expert. Opin. Ther. Targets (2002) 6(1):103-113; y Yamada y Araki, J. Cell Science. (2001) 114:2375-2382; Mischel y Cloughesy, Brain Pathol. (2003) 13(1):52-61).

Los compuestos, composiciones y procedimientos en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento de cáncer. Los cánceres que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación: Cardiacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña indiferenciada, célula grande indiferenciada, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (ductal adenocarcinoma, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma), colon, colorrectal, rectal; Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células tumorales, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma celular intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, enfermedad ósea de Paget), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la espina dorsal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), de cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas-tecales, tumores celulares de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mieloblástico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos de lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Por lo tanto, el término "célula cancerosa", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

Los cánceres que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación: de mama, de próstata, de colon, colorrectal, de pulmón, de cerebro, testicular, de estómago, de

páncreas, de piel, de intestino delgado, de intestino grueso, de garganta, de cabeza y cuello, bucal, de hueso, de hígado, de vejiga, de riñón, de tiroides y de sangre.

5 Los cánceres que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: de mama, de próstata, de colon, de ovarios, colorrectal y de pulmón.

Los cánceres que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: de mama, de colon, (colorrectal) y de pulmón.

10 Los cánceres que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: linfoma y leucemia.

15 La señalización de Akt regula múltiples etapas críticas en la angiogénesis. Shiojima y Walsh, *Circ. Res.* (2002) 90:1243-1250. La utilidad de inhibidores de la angiogenesis en el tratamiento de cáncer es conocido en la literatura, véase J. Rak y col., *Cancer Research*, 55:4575-4580, 1995 y Dredge y col., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2(8):953-966, por ejemplo. El papel de la angiogénesis en cáncer se ha mostrado en numerosos tipos de cáncer y tejidos: carcinoma de mama (G. Gasparini y A.L. Harris, *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13:765-782; M. Toi y col., *Japan. J. Cancer Res.*, 1994, 85:1045-1049); carcinomas de vejiga (A.J. Dickinson y col., *Br. J. Urol.*, 1994, 74:762-766); carcinomas de colon (L.M. Ellis y col., *Surgery*, 1996, 120(5):871-878); y tumores de la cavidad bucal (J.K. Williams y col., *Am. J. Surg.*, 1994, 168:373-380). Otros cánceres incluyen, tumores avanzados, leucemia de células vellosas, melanoma, de cabeza y cuello avanzado, de células renales metastático, linfoma de no-Hodgkin, de mama metastático, adenocarcinoma de mama, melanoma avanzado, pancreático, gástrico, glioblastoma, pulmón, ovárico, pulmonar de células no pequeñas, de próstata, pulmonar de células pequeñas, carcinoma de células renales, diversos tumores sólidos, mieloma múltiple, de próstata metastático, glioma maligno, cáncer renal, linfoma, enfermedad metastática refractaria, mieloma refractario múltiple, cáncer cervical, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recurrente y cáncer de colon metastático (Dredge y col., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2(8):953-966). Por lo tanto, los inhibidores de Akt descritos en la presente solicitud son también útiles en el tratamiento de estos cánceres relacionados con la angiogénesis.

30 Los tumores que han sufrido neovascularización muestran un potencial aumentado para la metástasis. De hecho, la angiogénesis es esencial para el crecimiento y la metástasis tumoral. (S.P. Cunningham y col., *Can. Research*, 61: 3206-3211 (2001)). Los inhibidores de Akt descritos en la presente solicitud también son útiles, por lo tanto, para evitar o reducir la metástasis de células tumorales.

35 También esta incluido dentro del ámbito de la invención un compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que esté implicada la angiogénesis. Las enfermedades neovasculares oculares son un ejemplo de afecciones en la que buena parte del daño en el tejido resultante se puede atribuir a infiltración anormal de vasos sanguíneos en el ojo (véase el documento WO 00/30651, publicado el 2 de junio de 2000). La infiltración no deseable puede activarse mediante retinopatía isquémica, tal como la resultante de retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, oclusiones venosas retinales, etc., o mediante enfermedades degenerativas, tales como la neovascularización coroidal observada en degeneración macular relacionada con la edad. La inhibición del crecimiento de los vasos sanguíneos mediante la administración de los presentes compuestos prevendría, por lo tanto, la infiltración de vasos sanguíneos y prevendría o trataría enfermedades donde está implicada la angiogénesis, tales como enfermedades oculares como vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares.

50 También esta incluido dentro del ámbito de la invención un compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad no maligna en la que esté implicada la angiogénesis, incluidas pero sin limitación: enfermedades oculares (tales como, vascularización retinal, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad), aterosclerosis, artritis, psoriasis, obesidad y enfermedad de Alzheimer (Dredge y col., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002) 2(8):953-966). En otra realización, un compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis, incluidas enfermedades oculares (tales como, vascularización retinal, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad), aterosclerosis, artritis y psoriasis.

55 También está incluido dentro del ámbito de la invención un procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como reestenosis, inflamación, enfermedades autoinmunitarias y alergia/asma.

60 También está incluido dentro del ámbito de la presente invención el uso de los presentes compuestos actuales para recubrir endoprótesis vasculares y, por lo tanto, los presentes compuestos para su uso sobre endoprótesis vasculares recubiertas para el tratamiento y/o prevención de reestenosis (documento WO03/032809).

También está incluido dentro del ámbito de la presente invención el uso de los presentes compuestos en el tratamiento y/o la prevención de osteoartritis (documento WO03/035048).

65 También está incluido dentro del ámbito de la invención un compuesto para uso en el tratamiento de hiperinsulinismo.

Los compuestos de la invención son también útiles en la preparación de un medicamento que sea útil en el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente, en particular cáncer.

5 En una realización de la invención, el presente compuesto es un inhibidor selectivo cuya eficacia inhibidora es dependiente del dominio de PH. En esta realización, el compuesto presenta una disminución de la actividad inhibidora *in vitro* o de la actividad inhibidora que no es *in vitro* contra proteínas de Akt truncadas que carecen del dominio de PH.

10 En una realización adicional, el presente compuesto está seleccionado del grupo de un inhibidor selectivo de Akt1, un inhibidor selectivo de Akt2 y un inhibidor selectivo tanto de Akt1 como de Akt2.

En otra realización, el presente compuesto está seleccionado del grupo de un inhibidor selectivo de Akt1, un inhibidor selectivo de Akt2, un inhibidor selectivo de Akt3 y un inhibidor selectivo de dos de las tres isoformas de Akt.

15 En otra realización, el presente compuesto es un inhibidor selectivo de las tres isoformas de Akt, pero no es un inhibidor de una, dos o todas dichas isoformas de Akt que se han modificado para eliminar el dominio de PH, la región bisagra o tanto el dominio de PH como la región bisagra.

20 La presente invención también se refiere a un compuesto para su uso en la inhibición de la actividad Akt.

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas masticables, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que están seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al gusto. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y la absorción en el conducto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material enmascarante del sabor soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo temporal tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo está mezclado con un vehículo soluble en agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfátida de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

65 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina

líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los que se han descrito anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

5 Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores se ejemplifican con los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por
10 ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de los anteriores. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de semilla de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los ésteres parciales mencionados con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

20 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerina, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidante.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio.

30 La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión de agua en aceite estéril inyectable en la que el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de semillas de soja y lecitina. La solución acuosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerina y se procesa para formar una microemulsión.

35 Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección intravenosa rápida local. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal modo que se mantenga una concentración constante en circulación del presente compuesto. Con el fin de mantener dicha concentración constante, se puede usar un dispositivo de administración intravenosa en continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa inyectable estéril o de una suspensión oleaginosa inyectable estéril para la administración por vía intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por
45 ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se usan aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin pueden usarse cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

50 Los compuestos de Fórmula A se pueden administrar también en forma de supositorios para la administración por vía rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de
55 polietilenglicol.

Para uso tópico, se usan cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula A. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación por vía tópica incluirá enjuagues bucales y productos para hacer gárgaras).

60 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma intranasal por medio del uso por vía tópica de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de administración, o por medio de vías transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto,
65 continua mejor que intermitente durante todo el régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también como supositorio usando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada,

aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

5 Cuando una composición según la presente invención se administra en un sujeto humano, la dosis diaria la determinará normalmente el médico prescriptor, variando la dosificación generalmente según la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, así como según la gravedad de los síntomas del paciente.

10 El régimen de dosificación que usa los compuestos de la presente invención se puede seleccionar según una diversidad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y el tipo de cáncer que se está tratando; la gravedad (es decir, estadio) del cáncer que se va a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente y el compuesto particular, o sal del mismo, usado. Un médico o veterinario experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de fármaco requerida para tratar, por ejemplo, para prevenir, inhibir (total o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

15 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria total de hasta 10.000 mg. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar una vez diariamente (QD), o divididos en múltiples dosis diarias tal como dos veces al día (BID) y tres veces al día (TID). Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con una dosificación diaria total de hasta 10.000 mg, por ejemplo, 2.000 mg, 3.000 mg, 4.000 mg, 6.000 mg, 8.000 mg o 10.000 mg, que se puede administrar en una dosis diaria o se puede dividir en
20 múltiples dosis diarias como se ha descrito anteriormente.

25 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria total de hasta 1.000 mg. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar una vez diariamente (QD), o divididos en múltiples dosis diarias tales como dos veces al día (BID) y tres veces al día (TID). Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con una dosificación diaria total de hasta 1.000 mg, por ejemplo, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg, que se puede administrar en una dosis diaria o se puede dividir en múltiples dosis diarias como se ha descrito anteriormente.

30 Además, la administración puede ser continua, es decir, cada día, o intermitente. Los términos "intermitente" o "intermitentemente", como se usan en el presente documento, significan detenerse y empezar a intervalos bien regulares o bien irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente de un compuesto de la presente invención puede ser la administración de uno a seis días por semana o puede significar la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, después de un periodo de descanso sin ninguna administración durante hasta una semana) o puede significar la administración en días alternos.
35

40 Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar según cualquiera de los programas descritos anteriormente, consecutivamente durante unas pocas semanas seguidas por un periodo de descanso. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar según uno cualquiera de los horarios descritos anteriormente de dos a ocho semanas seguidas por un periodo de descanso de una semana, o dos veces al día con una dosis de 100 - 500 mg durante tres a cinco días a la semana. En otra realización particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar tres veces diarias durante dos semanas consecutivas seguidas por una semana de descanso.

45 Una cualquiera o varias de las dosificaciones específicas y programas de dosificación de los compuestos de la presente invención también pueden aplicarse a uno cualquiera o a varios de los agentes terapéuticos que se van a usar en el tratamiento de combinación (denominado más adelante en el presente documento el "segundo agente terapéutico").

50 Además, la dosificación específica y el programa de dosificación específico de este segundo agente terapéutico puede variar adicionalmente, y la dosis óptima, el programa de dosificación y la vía de administración se determinarán en base al segundo agente terapéutico que se está usando.

55 Por supuesto, la vía de administración de los compuestos de la presente invención es independiente de la vía de administración del segundo agente terapéutico. En una realización, la administración para un compuesto de la presente invención es la administración por vía oral. En otra realización, la administración de un compuesto de la presente invención es la administración por vía intravenosa. Por lo tanto, según estas realizaciones, un compuesto de la presente invención se administra por vía oral o intravenosa y el segundo agente terapéutico se puede administrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdermal, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, por medio de inhalación, por vía vaginal, intraocular, por medio de
60 administración local mediante catéter o endoprótesis vascular, por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal, o en una forma de dosificación de liberación lenta.

65 Además, un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se pueden administrar por el mismo modo de administración, es decir ambos agentes se administran, por ejemplo por vía oral, por vía IV. Sin embargo, también está dentro del ámbito de la presente invención administrar un compuesto de la presente invención por un modo de administración, por ejemplo por vía oral, y administrar el segundo agente terapéutico por

otro modo de administración, por ejemplo por vía IV o cualesquiera otros de los modos de administración descritos anteriormente en el presente documento.

5 El primer procedimiento de tratamiento, la administración de un compuesto de la presente invención, puede tener lugar antes del segundo procedimiento de tratamiento, es decir, el segundo agente terapéutico, después del tratamiento con el segundo agente terapéutico, al mismo tiempo que el tratamiento con el segundo agente terapéutico, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, se puede decidir un periodo de tratamiento total para un compuesto de la presente invención. El segundo agente terapéutico se puede administrar antes del inicio del tratamiento con un compuesto de la presente invención o después del tratamiento con un compuesto de la presente invención. Además, se puede administrar el tratamiento anticancerígeno durante el periodo de administración de un compuesto de la presente invención, pero no es necesario que tenga lugar durante la totalidad del periodo de tratamiento de un compuesto de la presente invención.

15 Los presentes compuestos son también útiles en combinación con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerígenos. Las combinaciones de los compuestos descritos en el presente documento con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerígenos están dentro del ámbito de la invención. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de distinguir que combinaciones de agentes serían útiles en base a las características particulares de los fármacos y el cáncer implicados. Dichos agentes incluyen los siguientes: moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, bisfosfonatos, inhibidores de aromatasa, ARNpi terapéuticos, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con tirosina quinasas de receptor (RTK) y agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se administran conjuntamente con terapia de radiación.

30 “Moduladores del receptor de estrógenos” se refiere a compuestos que interfieren con, o inhiben, la unión de estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 2,2-dimetilpropanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopirán-3-il]-fenilo, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

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

40 “Moduladores del receptor de retinoides” se refiere a compuestos que interfieren con, o inhiben, la unión de retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de dichos moduladores del receptor de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N4-carboxifenilretinamida.

45 “Agentes citotóxicos/citostáticos” se refiere a compuestos que causan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente en el funcionamiento de las células o inhibiendo o interfiriendo con la miosis celular, incluidos agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercalantes, compuestos activables por hipoxia, agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de quinesinas mitóticas, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica, inhibidores de quinasas implicadas en el factor de crecimiento y rutas de transducción de señales de citoquinas, antimetabolitos, modificadores de respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteosoma, inhibidores de ubiquitina ligasa e inhibidores de aurora quinasa.

55 Los ejemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluyen, pero sin limitación, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosiloato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminadiclo(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)]tetracloruro, diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafide, MEN10755, 4-demetoxi-3'-deamino-3'-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032), inhibidores de 65 quinasa Raf (tal como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tales como CCI-779 de Wyeth).

Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina.

Los ejemplos de inhibidores de proteosomas incluyen, pero sin limitación, lactacistina y MLN-341 (Velcade).

- 5 Los ejemplos de inhibidores de microtubulos/agentes estabilizadores de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-deoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDx258, los epotilonos (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 6.284.781 y 6.288.237) y BMS 188797. En una realización, las epotilonas no se incluyen entre los agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizadores de microtúbulos.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenodioxo)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanto-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Los ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas y en particular la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774 WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/03717 WO04/058148 WO04/058700 WO04/126699 WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización, los inhibidores de quinesinas mitóticas incluyen, pero sin limitación, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los ejemplos de "inhibidores de histona deacetilasa" incluyen, pero sin limitación, SAHA, TSA, oxamflatina, PxD101, MG98, ácido valproico y scriptaid. Puede encontrarse otra referencia a otros inhibidores de histona desacetilasa en la publicación siguiente; Miller, T.A. y col., J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

"Inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica" incluyen, pero sin limitación, inhibidores de aurosa quinasa, inhibidores de quinasas similares a Polo (PLK; en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1. Un ejemplo de "inhibidor de aurora quinasa" es VX-680.

"Agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de fosteabina de sodio, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deoxi-2'-metilidenecitidina, 2'-fluorometileno-2'-deoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-deoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-deoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona y trastuzumab.

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

"Inhibidores de HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes de Estados Unidos N° 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de Estados Unidos N° 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de Estados Unidos N° 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de Estados Unidos N° 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes de Estados Unidos N° 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase la patente de Estados Unidos N° 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos inhibidores de HMG-CoA

reductasa adicionales que se pueden usar en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, páginas 85-89 (5 de febrero de 1996) y patentes de Estados Unidos N° 4.782.084 y 4.885.314. La expresión "inhibidor de HMG-CoA reductasa", como se usa en el presente documento, incluye todas las formas de lactona y formas de ácido abiertas farmacéuticamente aceptables (es decir, en las que el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) así como formas de sal y de éster de compuestos que tienen actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa, y por ello el uso de dichas formas de sales, de ésteres, de ácido abierto y de lactona están incluidas en el ámbito de la presente invención.

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

Los ejemplos de inhibidores de prenil-proteína transferasa pueden encontrarse en las publicaciones y patentes siguientes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patente de Estados Unidos N° 5.420.245, patente de Estados Unidos N° 5.523.430, patente de Estados Unidos N° 5.532.359, patente de Estados Unidos N° 5.510.510, patente de Estados Unidos N° 5.589.485, patente de Estados Unidos N° 5.602.098, publicación de patente europea 0 618 221, publicación de patente europea 0 675 112, publicación de patente europea 0 604 181, publicación de patente europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente de Estados Unidos N° 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente de Estados Unidos N° 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 y patente de Estados Unidos N° 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de prenil-proteína transferasa en la angiogénesis véase el documento European J of Cancer, 35(9): 1394-1401 (1999).

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

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y que se pueden usar también en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase revisión en Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000)). Los ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero sin limitación, heparina (véase Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores de fibrinólisis activables por trombina activa [TAFIa]) (véase Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)). Se han descrito inhibidores de TAFIa en U.S. Ser. N° 60/310.927 (presentada el 8 de agosto de 2001) y 60/349.925 (presentada el 18 de enero de 2002).

"Agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular" se refiere a compuestos que inhiben proteína quinasas que transducen señales de puntos de control del ciclo celular, sensibilizando de este modo a la célula cancerosa frente a los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las quinasas CHK11 y CHK12 e inhibidores de quinasas cdk y cdc y se ejemplifican específicamente mediante 7-hidroxiataurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

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

“Inhibidores de la proliferación celular y la ruta de señalización de supervivencia” hace referencia a compuestos que inhiben cascadas de transducción de señales posteriormente a receptores de superficie celular. Dichos agentes incluyen inhibidores de serina/treonina quinasas (incluidos, pero sin limitación, inhibidores de Akt tal como se describen en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059), inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779) e inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002).

Como se ha descrito anteriormente, las combinaciones con NSAID se refieren al uso de los NSAID que son agentes inhibidores de COX-2 potentes. Para fines de la presente memoria descriptiva, un NSAID es potente si posee una CI_{50} para la inhibición de COX-2 de $1 \mu Mo$ inferior, como se mide mediante ensayos celulares o microsomales.

La invención también comprende combinaciones con los NSAID que son inhibidores de COX-2 selectivos. Para los fines de la presente memoria descriptiva, los NSAID que son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como los que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces según se mide mediante la relación de la CI_{50} para COX-2 con respecto a la CI_{50} para COX-1, evaluadas mediante ensayos celulares o microsomales. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, los divulgados en la patente de Estados Unidos 5.474.995, la patente de Estados Unidos 5.861.419, la patente de Estados Unidos 6.001.843, la patente de Estados Unidos 6.020.343, la patente de Estados Unidos 5.409.944, la patente de Estados Unidos 5.436.265, la patente de Estados Unidos 5.536.752, la patente de Estados Unidos 5.550.142, la patente de Estados Unidos 5.604.260, la patente de Estados Unidos 5.698.584, la patente de Estados Unidos 5.710.140, el documento WO 94/15932, la patente de Estados Unidos 5.344.991, la patente de Estados Unidos 5.134.142, la patente de Estados Unidos 5.380.738, la patente de Estados Unidos 5.393.790, la patente de Estados Unidos 5.466.823, la patente de Estados Unidos 5.633.272 y la patente de Estados Unidos 5.932.598, que se incorporan todos al presente documento por referencia.

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

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y que, por lo tanto, son útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes: parecoxib, BEXTRA® y CELEBREX® o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero sin limitación, endostatina, ucraína, ranpirnasa, IM862, (cloroacetil)carbamato de 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-ilo, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentanos, bis-(1,3-naftalenodisulfonato) de 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino][N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino) y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416).

como se ha usado anteriormente, “bloqueadores de integrina” se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$ y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) particulares expresadas en células endoteliales capilares. La expresión también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. La expresión también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

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

Están también comprendidas en los presentes procedimientos combinaciones con compuestos distintos a compuestos anticancerígenos. Por ejemplo, combinaciones de los compuestos reivindicados en la presente invención con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son

- útiles en el tratamiento de determinados tumores malignos. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores activados por proliferador de peroxisoma γ y δ . Se ha informado de la expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis en la literatura (véase J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999;274:9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, se ha mostrado que los
- 5 agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica a VEGF *in vitro*; tanto maleato de troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de neovascularización retinal en ratones. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119:709-717). Los ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero sin limitación, tiazolidinadionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110,
- 10 DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (descrito en el documento USSN 09/782.836), y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (descrito en los documentos USSN 60/235.708 y 60/244.697).
- 15 Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos divulgados en la presente invención en combinación con terapia génica para el tratamiento de cáncer. Para una visión general de las estrategias genéticas para el tratamiento de cáncer véase Hall y col. (Am J Hum Genet 61:785-789, 1997) y Kufe y col. (Cancer Medicine, 5ª ed., páginas 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar la terapia génica para administrar cualquier gen supresor de tumores. Los ejemplos de dichos genes incluyen, pero sin limitación, p53, que puede suministrarse por
- 20 medio de transferencia génica mediada por virus recombinantes (véase la patente de Estados Unidos N° 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR (Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," Gene Therapy, agosto 1998; 5(8):1105-13) e interferón gamma (J Immunol 2000;164: 217-222).
- 25 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de resistencia a múltiples fármacos (MDR) inherente, en particular MDR asociada con niveles altos de expresión de proteínas transportadoras. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valspodar).
- 30 Un compuesto de la presente invención se puede usar conjuntamente con agentes antieméticos para tratar náuseas o émesis, incluidas émesis aguda, retardada, de fase tardía, y anticipatoria, que pueden ser consecuencia del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con terapia de radiación. Para la prevención o tratamiento de émesis, se puede usar un compuesto de la presente invención conjuntamente con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor de 5HT3, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, agonistas del receptor de GABAB, tales como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadrón (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalida, Preferid, Benecorten u otros tal como se describen en las patentes de Estados Unidos N° 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo proclorperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En otra realización, se divulga la terapia
- 35 conjuntiva con un agente antiemético seleccionado de entre un antagonista del receptor de neuroquinina-1, un antagonista del receptor de 5HT3 y un corticosteroide para el tratamiento o la prevención de émesis que puede ser consecuencia de la administración de los presentes compuestos.
- 40 Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 para su uso conjuntamente con los compuestos de la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; publicaciones de patente europea N° EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; publicaciones de patente internacional PCT N° WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402,
- 55 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22523, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en las publicaciones de patente británica N° 2 266 529, 2 268 931, 2 269170, 2 269 590, 2 271774, 2 292144, 2 293 168, 2 293 169 y 2 302 689. La preparación de dichos compuestos se describe completamente en las patentes y publicaciones mencionadas anteriormente, que se incorporan al presente documento por referencia.
- 65

En una realización, el antagonista de receptor de neuroquinina-1 para su uso conjuntamente con los compuestos de la presente invención está seleccionado de entre: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.719.147.

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

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

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

20 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cáncer en combinación con inhibidores de P450, incluidos: productos xenobioticos, quinidina, tiramina, ketoconazol, testosterona, quinina, metirapona, cafeína, fenelzina, doxorubicina, troleandomicina, ciclobenzaprina, eritromicina, cocaína, furafilina, cimetidina, dextrometorfan, ritonavir, indinavir, amprenavir, diltiazem, terfenadina, verapamilo, cortisol, itraconazol, mibefradilo, nefazodona y nelfinavir.

25 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cáncer en combinación con inhibidores de Pgp y/o BCRP, incluidos: ciclosporina A, PSC833, GF120918, cremoforo EL, fumitremorgina C, Ko132, Ko134, Iressa, mesilato de imatinib, EKI-785, CI1033, novobiocina, dietilestilbestrol, tamoxifeno, resperpina, VX-710, triprostatina A, flavonoides, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, omeprazol, quinidina, verapamilo, terfenadina, ketoconazol, nifedipina, FK506, amiodarona, XR9576, indinavir, amprenavir, cortisol, testosterona, LY335979, OC144-093, eritromicina, vincristina, digoxina y talinolol.

30 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cancer, incluido cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (que se entiende que incluyen bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero sin limitación: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato, incluidas cualquiera de, y todas, las sales farmacéuticamente aceptables, derivados, hidratos y mezclas de los mismos.

35 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir cáncer de mama en combinación con inhibidores de aromataza. Los ejemplos de inhibidores de aromataza incluyen, pero sin limitación: anastrozol, letrozol y exemestano.

40 Un compuesto de la invención actual puede también ser útil para tratar o prevenir cáncer en combinación con compuestos terapéuticos de ARNpi.

45 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con inhibidores de γ -secretasa y/o inhibidores de señalización de NOTCH. Dichos inhibidores incluyen compuestos descritos en los documentos WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957.251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluido LY-450139).

50 Los inhibidores de Akt, tal como se describen en las siguientes publicaciones; WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 021083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469, y que incluyen compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con sales de potasio, sales de magnesio, beta-bloqueantes (tales como atenolol) y antagonistas de endotelina-a (ETa)

55 con el objetivo de mantener la homeostasis cardiovascular.
60 Los inhibidores de Akt, tal como se describen en las siguientes publicaciones; WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469, y que incluyen compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con insulina, secretagogos de insulina, agonistas de PPAR-gamma, metformina, agonistas de receptor de somatostatina

tales como octreotida, inhibidores de DPP4, sulfonilureas e inhibidores de alfa-glucoxidasa con el objetivo de mantener la homeostasis de la glucosa.

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

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar cáncer en combinación con los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokin®); Aldesleucina (Proleucina®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyl®);
 10 anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxano®); bortezomib (Velcade®); busulfán intravenoso (Busulfex®); busulfán oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con implante de polifeprosán 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®);
 15 ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan en comprimidos®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetin alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposomal (DanuoXome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorrubicina®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidina®);
 20 denileucina difitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamicina PFS®); doxorubicina (Adriamicina®, Rubex®); doxorubicina (Adriamicina PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); propionato de dromostanolona (dromostanolona®); propionato de dromostanolona (infección de masterona®); Solución de Elliott B (Solución de Elliott B®); epirubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®);
 25 exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); flouxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Acrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (implante de Zoladex®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (implante de Histrelina®); hidroxiurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®);
 30 mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex en comprimidos®); metotrexato (Metotrexato®); metoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrona®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®);
 35 Oprelvekina (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatina®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas de proteínas unidas a paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovina®)); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); perpemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromano (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mitracin®); porfimer sódico (Photofrin®);
 40 procarbazona (Matulano®); quinacrina (Atabrina®); Rasburicasa (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (leucina®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (tioguanina®); tiotepa (tioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/tositumomab I-131 (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptina®);
 45 tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza de uracilo (Cápsulas de mostaza de uracilo®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbina®) y zoledronato (Zometa®).

Por lo tanto, el ámbito de la presente invención comprende el uso de los compuestos reivindicados en la presente invención en combinación con un segundo compuesto seleccionado de entre: un modulador del receptor de
 50 estrógenos, un modulador del receptor de andrógenos, un modulador del receptor de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de resistencia a multifármacos inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un
 55 fármaco de potenciación inmunológica, un inhibidor de proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de aromatasa, un ARNpi terapéutico, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con tirosina quinasas receptoras (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

60 El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) con referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal con necesidad de tratamiento. si un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen cada una la introducción concurrente y secuencial del compuesto o
 65 profármaco del mismo y otros agentes.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" englobe un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se obtenga como resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que facilita la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que se intenta conseguir por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

10 La expresión "tratar cáncer" o "tratamiento de cáncer" se refiere a la administración a un mamífero afectado con una afección cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la afección cancerosa matando las células cancerosas, pero también a un efecto que da como resultado la inhibición de crecimiento y/o metástasis del cáncer.

15 En una realización, el inhibidor de angiogénesis para su uso como el segundo compuesto está seleccionado de entre un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de fibroblastos, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de MMP (metaloproteasa de matriz), un bloqueante de integrinas, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosano, un inhibidor de ciclooxigenasa, carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1 o un anticuerpo de VEGF. En una realización, el modulator del receptor de estrógenos es tamoxifeno o raloxifeno.

25 También está incluido en el ámbito de las reivindicaciones un procedimiento de tratamiento de cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con terapia de radiación y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado de entre: un modulator del receptor de estrógenos, un modulator del receptor de andrógenos, un modulator del receptor de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de resistencia a multifármacos inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco de potenciación inmunológica, un inhibidor de proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de aromataasa, un ARNpi terapéutico, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con tirosina quinasa receptoras (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

35 Y otra realización más de la invención es un procedimiento de tratamiento de cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con paclitaxel o trastuzumab.

40 La invención comprende adicionalmente un procedimiento de tratamiento o prevención de cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de COX-2.

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

55 Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos siguientes son: AEBSF (fluoruro de p-aminoetilbencenosulfonilo); BSA (albúmina de suero bovino); BuLi (n-butil-litio); CDCl₃ (cloroformo-d); CuI (yoduro de cobre); CuSO₄ (sulfato de cobre); DCE (dicloroetano); DCM (diclorometano); DEAD (azodicarboxilato de dietilo); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); DTT (ditiotreitól); EDTA (ácido etilendiamina-tetraacético); EGTA (ácido etilenglicol-tetraacético); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HOAc (ácido acético); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); EMAR (espectro de masas de alta resolución); CLEM (cromatógrafo líquido-espectrómetro de masas); LHMDs (bis(trimetilsilil)amida de litio); EMBR (espectro de masas de baja resolución); MeOH (metanol); MP-B(CN)H₃ (cianoborohidruro macroporoso); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); Na(OAc)₃BH (triacetoxiborohidruro de sodio); NH₄OAc (acetato de amonio); NBS (N-bromosuccinamida); RMN (resonancia magnética nuclear); PBS (solución salina tamponada con fosfato); PCR (reacción en cadena de la polimerasa); Pd(dppf) ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio); Pd(Ph₃)₄ (tetraquis-trifenilfosfina de paladio(0)); POCl₃ (oxicloruro de fósforo); PS-DIEA (poliestireno-diisopropiletilamina); PS-PPh₃ (poliestireno-trifenilfosfina); TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio); THF (tetrahidrofurano); TFA (ácido trifluoroacético);

5 TMSCH₂N₂ (trimetilsilildiazometano) y Ac (acetilo); BOC (t-butoxicarbonilo); Bu (butilo); Cal (calculado); Calc. (calculado); DIEA (diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); EDC (N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); Eq (equivalentes); Et (etilo); HOBT (hidroxibenzotriazol); IPA (isopropanol); CL/EM (cromatógrafo líquido-espectrómetro de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); NMP (N-metilpirrolidinona); Pr (propilo); Pir (piridina); Sat (saturado) y Tósico (ácido p-toluenosulfónico).

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando reacciones tales como las que se muestran en los siguientes Esquemas de reacción, además de otras manipulaciones estándar que se conocen por la literatura o se ejemplifican en los procedimientos experimentales. Los Esquemas de reacción ilustrativos descritos más adelante, por lo tanto, no están limitados por los compuestos enumerados o por cualesquiera sustituyentes particulares usados con fines ilustrativos. La numeración de los sustituyentes, tal como se muestra en los Esquemas de reacción, no se correlaciona necesariamente con la usada en las reivindicaciones y a menudo, por motivos de claridad, se muestra un único sustituyente unido al compuesto en el que están permitidos múltiples sustituyentes por las definiciones de la Fórmula A expuestas anteriormente en el presente documento.

15 La síntesis inicial de los presentes compuestos se muestra en los Esquemas de reacción I-IX. Las reacciones finales que se pueden usar para generar los compuestos de la presente invención se muestran en los Esquemas de reacción X-XIV.

20 Sinopsis de Esquemas de reacción

Los siguientes Esquemas de Reacción, Esquemas de Reacción I-IX, proporcionan detalles útiles para preparar restos bicíclicos.

25 Los intermedios requeridos están en algunos casos comercialmente disponibles, o se pueden preparar según procedimientos de la literatura. Como se ilustra en el Esquema de reacción I, una fenilacetilida sustituida adecuadamente se puede hacer reaccionar con yoduro de cobre para formar la correspondiente acetilida de cobre **I-1** (véase por ejemplo, Sonogashira, K.; Toda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467). El intermedio **I-1** puede hacerse reaccionar después con un resto electrófilo sustituido adecuadamente para proporcionar **I-2** sustituido asimétricamente. La reacción con NBS seguida de hidrólisis proporciona **I-3** (véase, por ejemplo, Yusybov, M.S.; Filimonov, V.D.; *Synthesis* 1991, 2, 131). También puede obtenerse comercialmente una diversidad de arilos y heterociclos sustituidos.

35 El Esquema de reacción II ilustra la preparación de los compuestos, partiendo de un **II-1** sustituido adecuadamente. Este intermedio puede hacerse reaccionar con una amina sustituida adecuadamente para proporcionar el intermedio **II-2**, que puede hacerse reaccionar con un arilo o heteroarildiamina adecuada para proporcionar una mezcla regioisómera de los presentes compuestos, que habitualmente se puede separar cromatográficamente.

40 El Esquema de reacción III ilustra la síntesis de otro heterociclilo bicíclico.

45 El Esquema de reacción IV ilustra la preparación de compuestos, partiendo de un 4-amino-3-nitrobenzocitrilo **IV-I** sustituido adecuadamente. Este intermedio puede someterse después a una reacción de cicloadición [3+2] promovida por microondas para proporcionar tetrazol **IV-II**. La alquilación del tetrazol ácido con un electrófilo, tal como yoduro de metilo, proporciona una mezcla de 2-metilo(**IV-III**)/1-metilo(**IV-IV**) de tetrazoles alquilados que se pueden separar mediante cromatografía en columna. La hidrogenación Ra-Ni de **IV-III** proporciona la diamina **IV-V**. La síntesis adicional es como se describe en los Esquemas de reacción anteriores.

50 El Esquema de reacción V es ilustrativo para la síntesis de compuestos. La ciclocondensación de Friedlander de un arilo o heteroarilaminoaldehído con una cetona sustituida adecuadamente da intermedios de fórmula **V-1**. La conversión de la funcionalidad de ácido carboxílico a una funcionalidad de aldehído da el intermedio **V-2** y se realiza mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. La alquilación reductora con una amina sustituida adecuadamente proporciona compuestos de fórmula **V-3**.

55 El Esquema de reacción VI ilustra una síntesis alternativa del intermedio **V-2**.

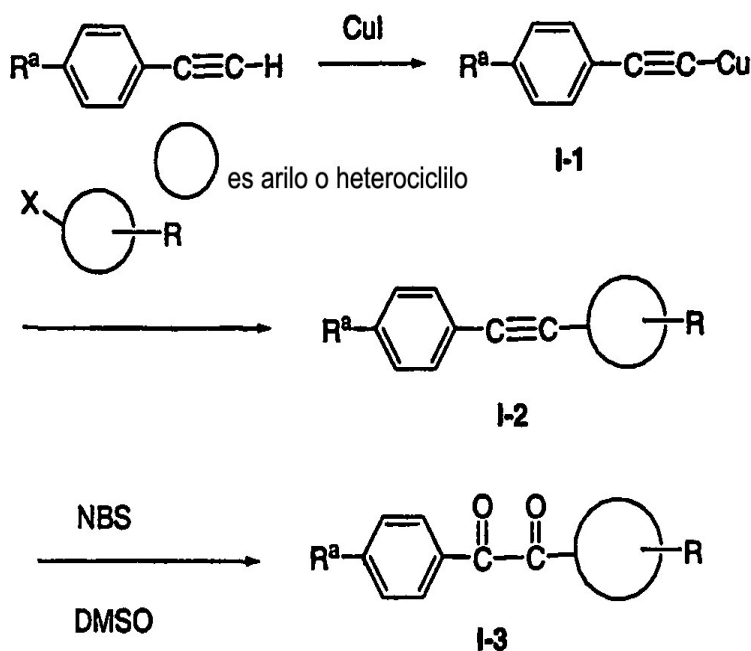
60 El Esquema de reacción VII ilustra la síntesis de los compuestos, partiendo de cetona **VII-1** que se prepara según la literatura (Renault, O.; Dallemagne, P.; y Rault, S. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1999, 31, 324). La condensación de **VII-1** con N,N-dimetilformamida dimetilacetal da la ceto-enamina **VII-2**, que se cicla con 2-cianoacetamida para proporcionar la piridona **VII-3**. El tratamiento de **VII-3** con oxocloruro de fósforo produce la cloropiridina **VII-4**. La bromación radical seguida por desplazamiento con aminas sustituidas adecuadamente genera aminas **VII-5**. La reacción subsiguiente de cloronicotinonitrilos **VII-5** con diversos bisnucleófilos proporciona las estructuras cicladas **VII-6**.

65 El Esquema de reacción VIII ilustra la preparación de los compuestos de 1,6-naftiridin-6(5H)-ona. La síntesis parte de un ácido carboxílico comercialmente disponible (**VIII-1**), que se convierte en amida Weinreb (**VIII-2**). La reacción de la amida con un reactivo de arilo-litio, generado mediante de reacción de intercambio litio-halógeno de un bromuro

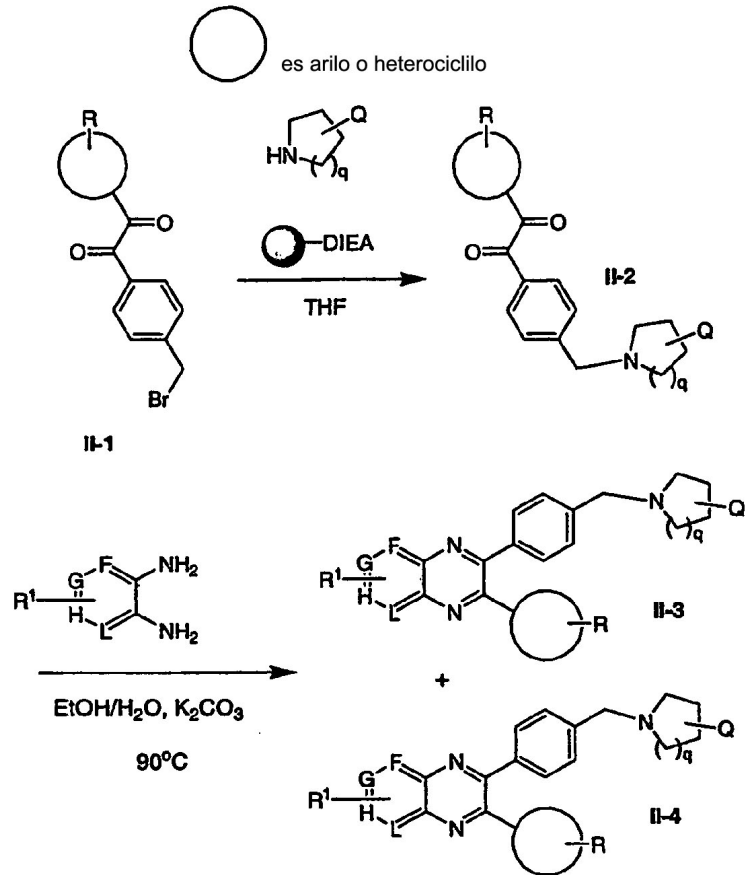
de arilo con n-butil-litio, proporciona la cetona (VIII-3). La condensación de esta cetona sustituida con 4-aminonicotinaldehído en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de sodio o metóxido de sodio, da la 1,6-naftiridina (VIII-4). El sustituyente R del fenilo puede ser un grupo funcional, tal como un hidroximetilo (silil)protegido, el aldehído enmascarado (es decir acetal) o un ácido carboxílico. Este material se puede convertir en el aldehído requerido VIII-4. Si el grupo R es hidroximetilo, la oxidación con un reactivo tal como dióxido de manganeso activado da el aldehído VIII-4. Si R es un acetal, la hidrólisis del ácido débil da el aldehído. La reducción del grupo de ácido carboxílico mediante reducción de un anhídrido mixto con un borohidruro da también el aldehído VIII-4. Este aldehído puede sufrir después aminación reductora con una disposición diversa de aminas, por ejemplo, una piperidina 4-sustituida y un borohidruro para proporcionar 1,6-naftiridin-5(H)-onas (VIII-5). El tratamiento de (VIII-5) con clorhidrato de piridinio a 150 °C suministra el producto final (VIII-6).

El Esquema de reacción IX ilustra una estrategia alternativa de introducción de heterociclos en la posición C3. Se parte de diclorobenzopirazona comercialmente disponible, que puede acoplarse a un ácido arilbórico en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Suzuki). Después, una repetición de esta reacción con otro ácido bórico heterocíclico proporciona el producto final en las mismas condiciones de reacción.

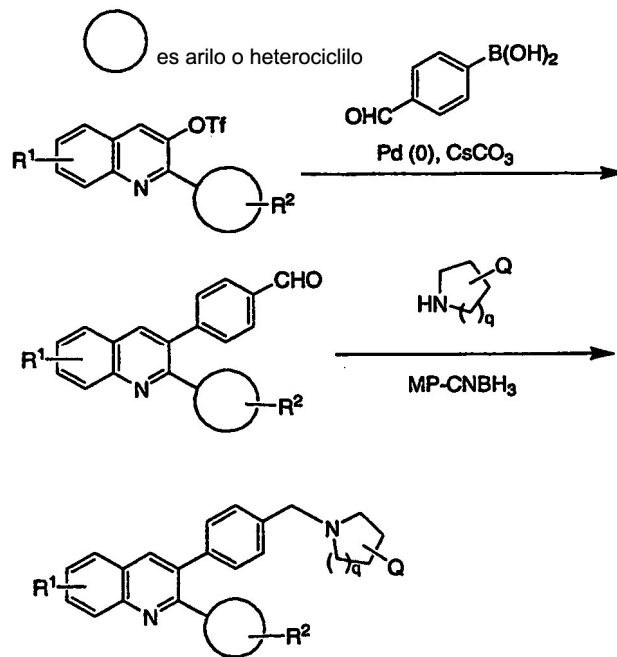
Esquema de reacción I



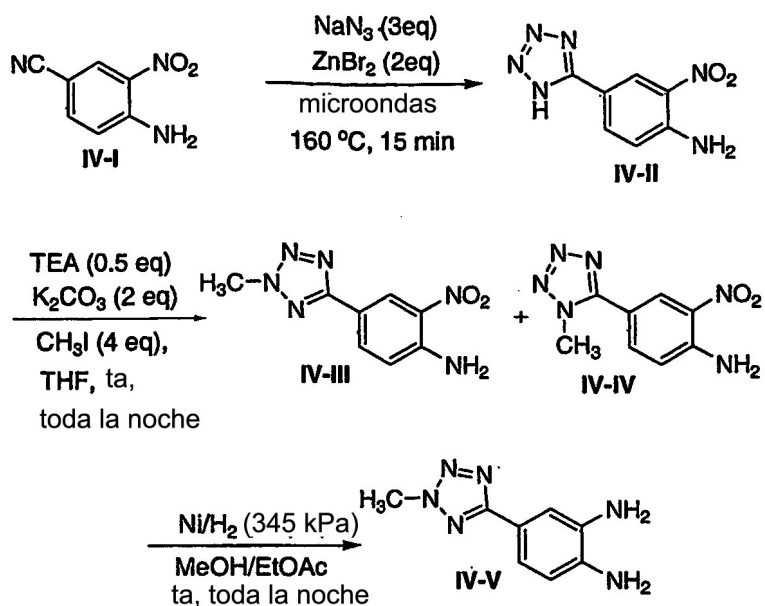
Esquema de reacción II



Esquema de reacción III

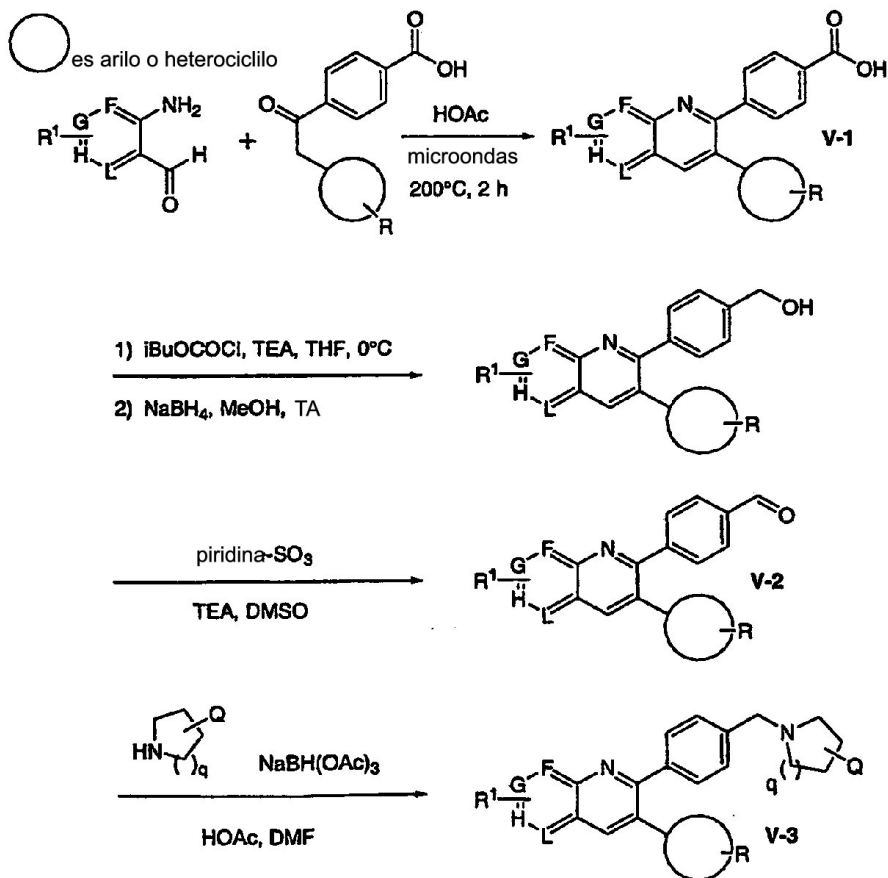


Esquema de reacción IV

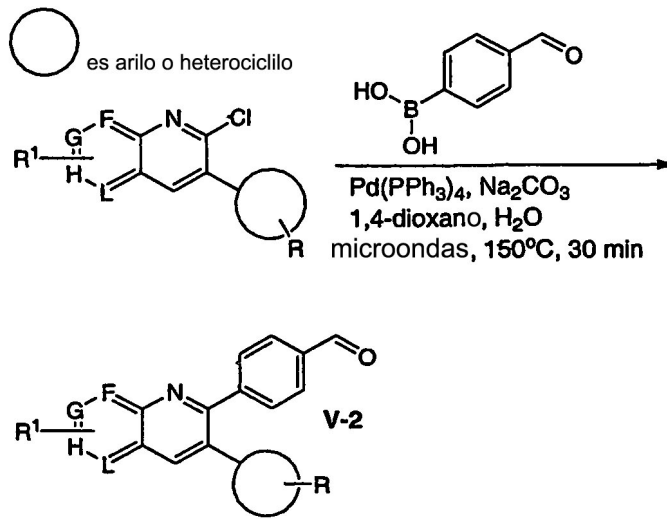


5

Esquema de reacción V

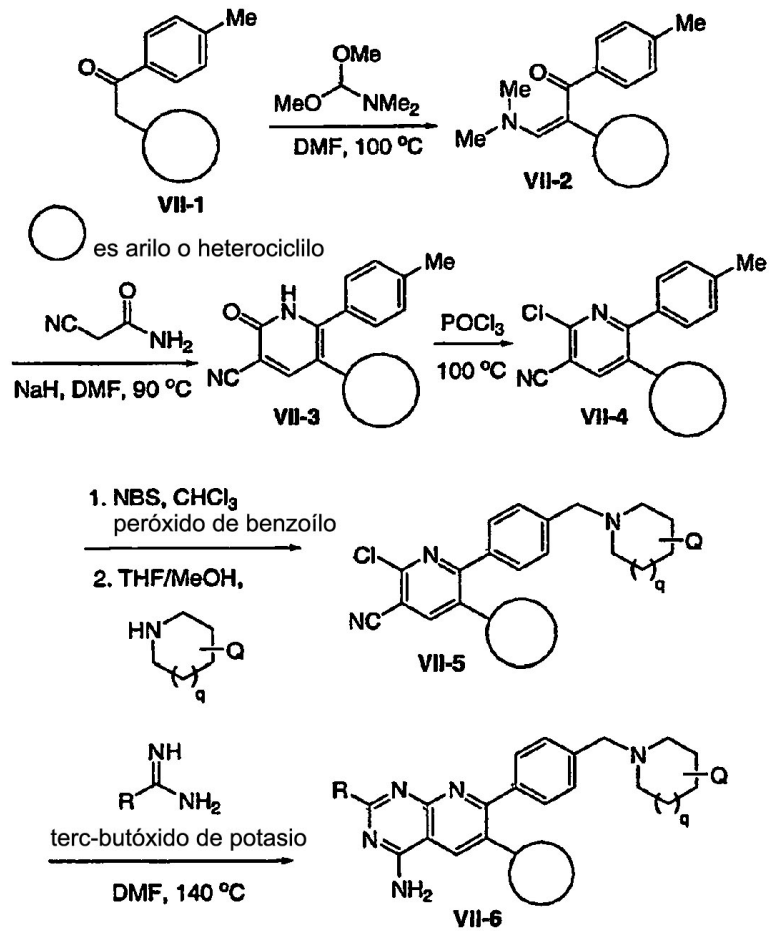


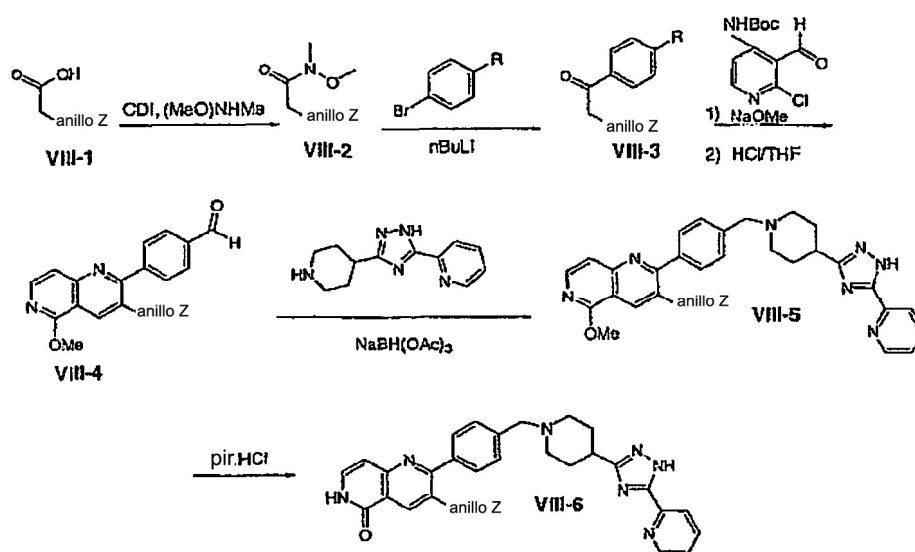
Esquema de reacción VI



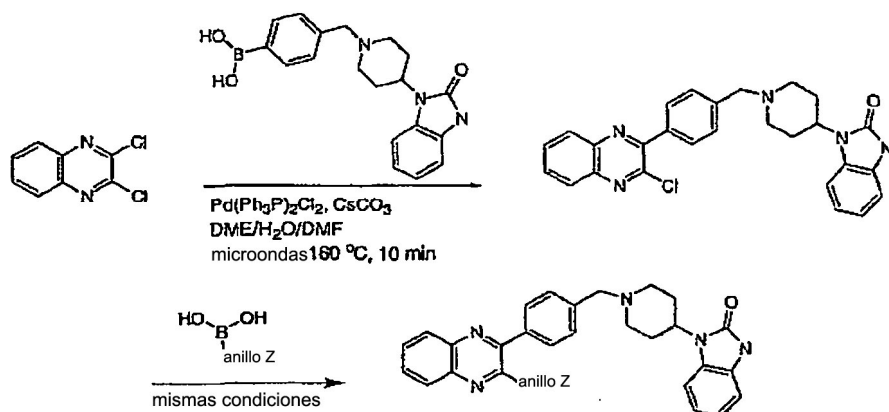
5

Esquema de reacción VII



Esquema de reacción VIII

5

Esquema de reacción IX**10 Sinopsis final de Esquemas de reacción**

Los siguientes Esquemas de reacción, los Esquemas de reacción X-XIV, proporcionan detalles útiles para preparar los restos tricíclicos de los presentes compuestos.

15 Los intermedios requeridos están en algunos casos comercialmente disponibles, o se pueden preparar según procedimientos de la literatura. El tratamiento del intermedio X-1 con POCl_3 da intermedios de fórmula X-2. La conversión de la funcionalidad cloruro a una funcionalidad hidrazida da el intermedio X-3 y se realiza mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. La ciclación con un precursor de diimidazol adecuado proporciona compuestos de fórmula X-4.

20 El Esquema de reacción XI ilustra una síntesis alternativa de compuestos de fórmula X-4.

El Esquema de reacción XII ilustra la síntesis de compuestos de fórmula XII-2. La condensación de X-3 con el trimetoxicloroacetato apropiado da el intermedio de clorometilo XII-1, que, mediante un desplazamiento nucleófilo, proporciona la estructura XII-2.

El Esquema de reacción XIII ilustra la preparación de los compuestos de triazolonaftiridina. La síntesis parte de naftiridona conocida por la literatura/patentes (XIII-1), que se convierte en cloruro de naftiridina (XIII-2) después del tratamiento con POCl_3 en condiciones de reflujo. La reacción de este último compuesto con hidrazina pura y en condiciones de reflujo proporciona la hidrazida (XIII-3), que sirve como intermedio clave para la síntesis de

30

compuestos de triazolonaftiridina. La conversión de esta hidrazida (**XIII-4**) en los compuestos de triazolonaftiridina requeridos en las condiciones indicadas completa la síntesis planeada. El sustituyente R en el resto triazolo puede ser un grupo funcional, tal como un grupo amino, un grupo oxo o un grupo tiol.

5 El Esquema de reacción XIV ilustra una estrategia alternativa de introducción del resto triazolo en la porción situada a la izquierda de la molécula. Se parte del intermedio de hidrazida previamente sintetizado (**XIII-3**), que se puede tratar con un trimetoxiortoacetato para suministrar el producto final deseado, compuestos de triazolonaftiridina (**XIV-1**). El sustituyente R en el resto triazolo puede ser un grupo funcional, tal como un protón, un grupo alquilo simple, un grupo clorometilo o un grupo alquilo funcionalizado.

10 El Esquema de reacción XV ilustra la síntesis de compuestos de fórmula **XV-1** usando tres procedimientos de aminación reductora diferentes para introducir una amina primaria en la posición bencílica. Los procedimientos son también aplicables a otros aldehídos tales como compuestos de fórmula **XVII-1**.

15 El Esquema de reacción XVI ilustra la síntesis de compuestos de fórmula **XVI-2** usando una variante de las condiciones para la ciclocondensación mostrada en el Esquema de reacción VIII. El uso de un disolvente aprótico y de una base proporciona cloronaftiridinas de estructura **XVI-2**.

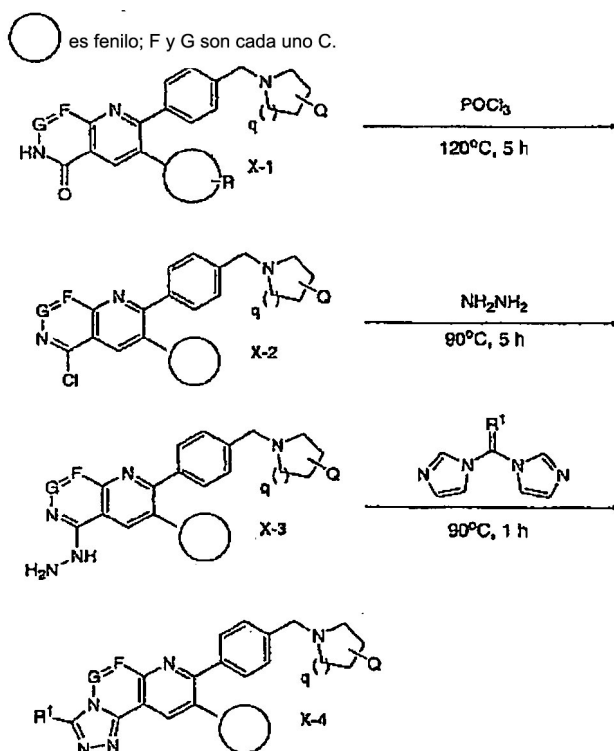
20 El Esquema de reacción XVII ilustra la síntesis de compuestos de fórmula **XVII-4**. En este caso se introduce un sustituyente metilo en la posición bencílica mediante sulfonamida **XVII-2**. Se pueden introducir otros sustituyentes usando reactivos organometálicos tales como reactivos de Grignard. La t-butilsulfonimida se puede escindir usando un ácido tal como HCl para dar la amina.

25 El Esquema de reacción XVIII ilustra la síntesis de compuestos de fórmula **XVIII-2** como una variante de la síntesis de triazol descrita en el Esquema de reacción XI. En este caso, la hidrazina **XVIII-1** se acopla a un ácido carboxílico y el intermedio acilhidrazina se cicla dando el triazol condensado mediante catálisis ácida.

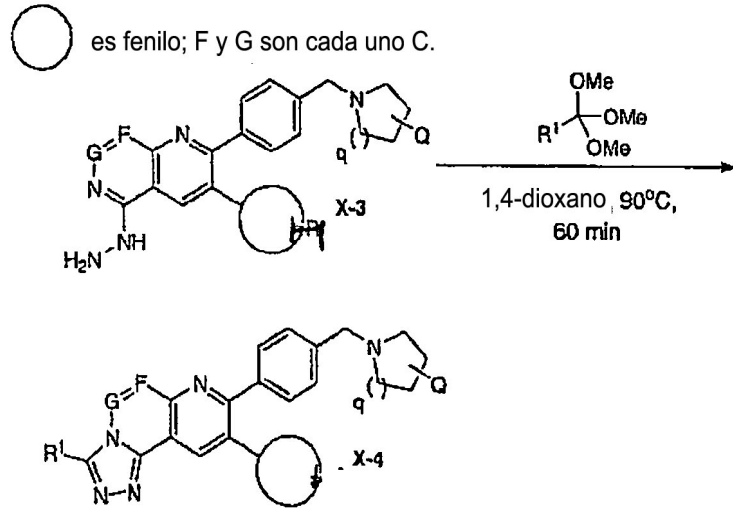
30 El Esquema de reacción XIX ilustra la síntesis de compuestos de fórmula **XIX-2** en los que la ciclopropilamina se sintetiza a partir del nitrilo **XIX-1**.

35 El Esquema de reacción XX ilustra la síntesis de compuestos de fórmula **XX-2** a partir de aminas de fórmula **XX-1** en condiciones de aminación reductora estándar.

Esquema de reacción X

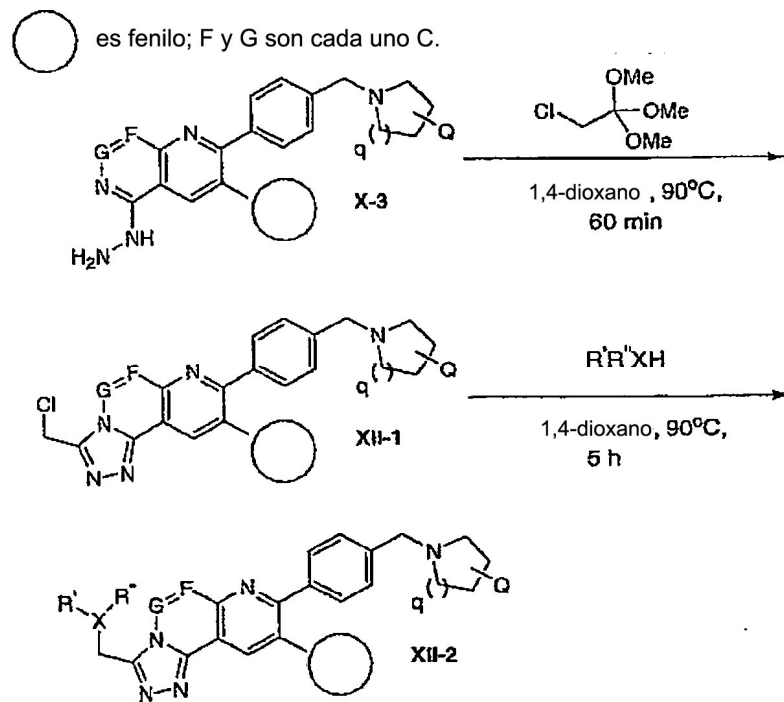


Esquema de reacción XI



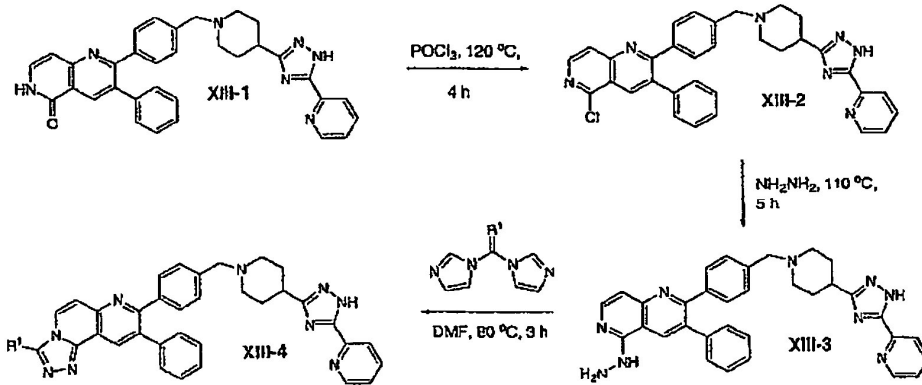
5

Esquema de reacción XII



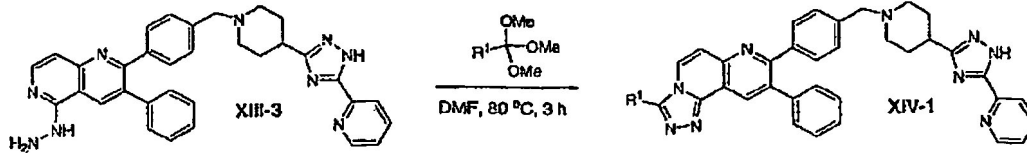
10

Esquema de reacción XIII



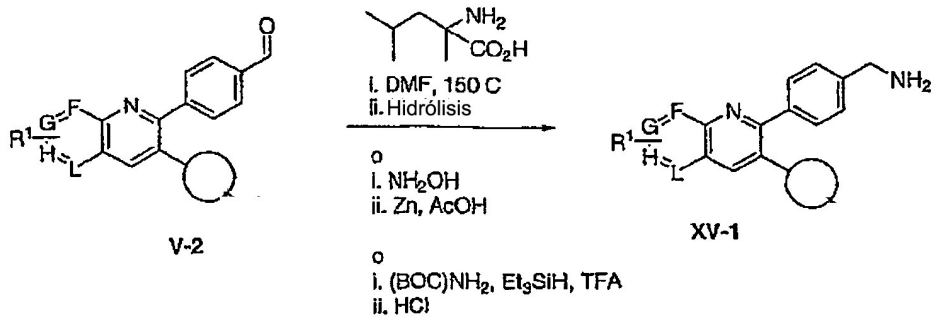
5

Esquema de reacción XIV

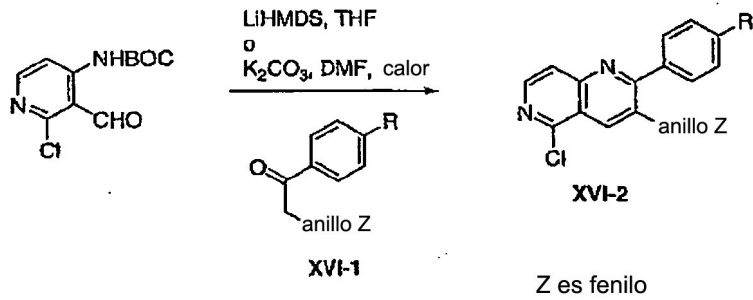


10

Esquema de reacción XV

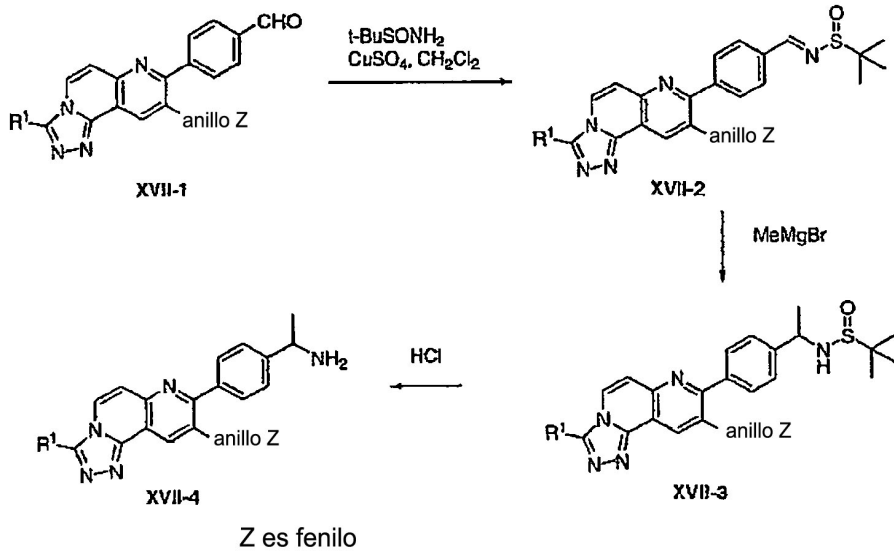


Esquema de reacción XVI



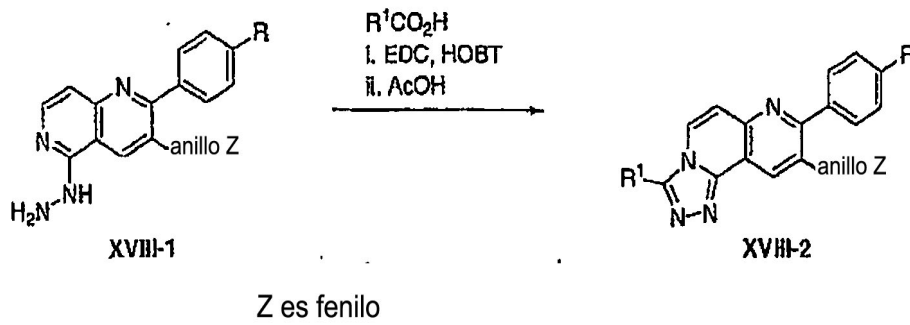
15

Esquema de reacción XVII



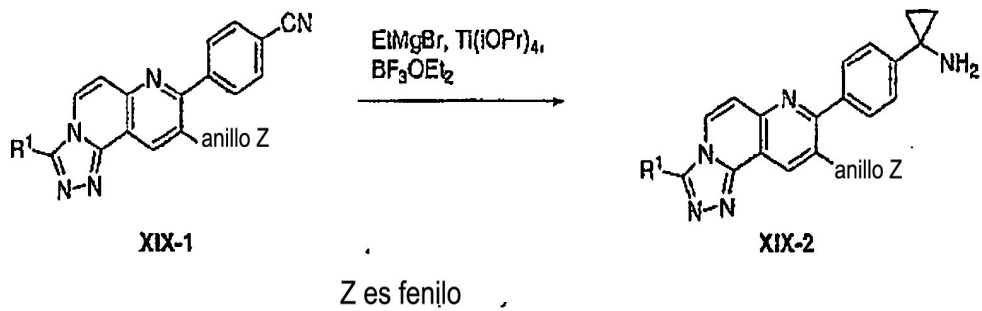
5

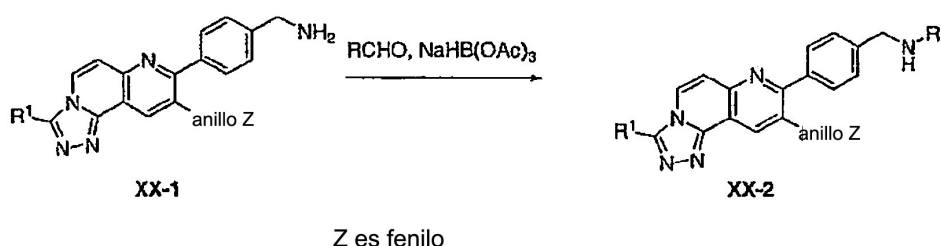
Esquema de reacción XVIII



10

Esquema de reacción XIX

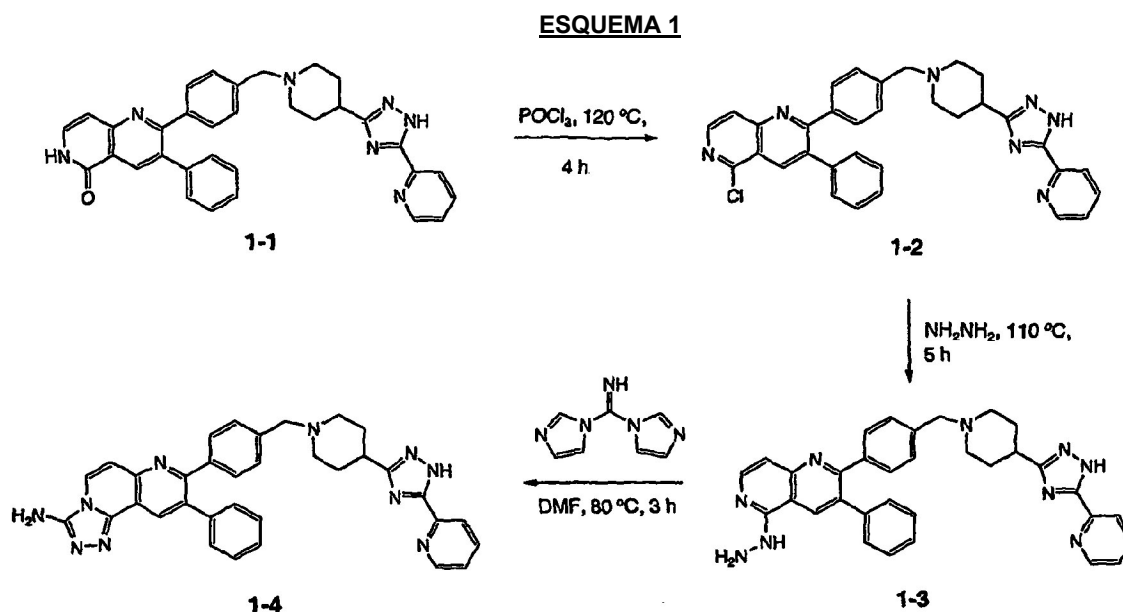


Esquema de reacción XX

5

Ejemplos

- 10 Se pretende que los ejemplos y esquemas proporcionados ayuden a una comprensión adicional de la invención. Se pretende que los materiales particulares empleados, las especies y condiciones sean ilustrativas de la invención adicionalmente y no limiten el ámbito razonable de la misma.



15

9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (1-4)

- 20 5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (1-2)

Un matraz de 25 ml de fondo redondo con una barra agitadora se cargó con 3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (0,86 g, 1,6 mmol) y después con POC₃ anhidro (8 ml). La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó a reflujo durante 4 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a una mezcla de solución acuosa de NaHCO₃ saturada fría (20 ml) y EtOAc (20 ml). El pH de la capa acuosa se mantuvo a un pH de aproximadamente 8-9 durante todo el proceso de desactivación. La solución acuosa se extrajo posteriormente dos veces con EtOAc (15 ml) y el residuo se lavó con MeOH (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron al vacío dando 5-cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (1-2) (900 mg). El material bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificaciones adicionales.

30

5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (1-3)

Un matraz de 25 ml de fondo redondo con una barra agitadora se cargó con 5-cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (1-2) (900 mg, 1,6 mmol) y después con NH₂NH₂ anhidro (8

35

ml). La suspensión se calentó a 110 °C y se agitó a reflujo durante 5 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío dando un polvo amarillento (900 mg). El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (1-4)

A 5-hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (1-3) (70 mg, 0,126 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina conocida por la literatura (102 mg, 0,633 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 4 horas, se concentró al vacío y se cromatografió, suministrando la 9-fenil-8-(4-{[40(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (1-4) deseada (46 mg) como su sal de ácido trifluoroacético. RMN de ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,74 (d, J= 4,3 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2 H), 8,19 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,47 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 3,65 (d ancho, J= 10,9 Hz, 2H), 3,46 (s ancho, 1 H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H).

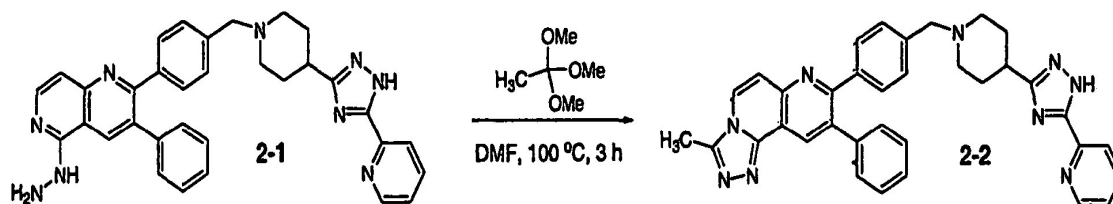
Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se prepararon de un modo similar a como se muestra en el Esquema 1 y a como se muestra en los Esquemas de reacción.

20

Tabla 1

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
1-5		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol	579,3
1-6		9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina	577,3
1-7		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-tiol	595,2

ESQUEMA 2



3-Metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (2-2)

5 A 5-hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (2-1) (55 mg, 0,101 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió ortoacetato de trimetilo (0,63 ml, 5,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas y después se concentró al vacío y se cromatografió, suministrando la 3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina deseada (2-2) (28 mg) como su sal de ácido trifluoroacético. RMN de ¹H: (500MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,92 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 3 H), 7,36-7,30 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,10-1,83 (m, 4H), 1,97 (s, 3H).

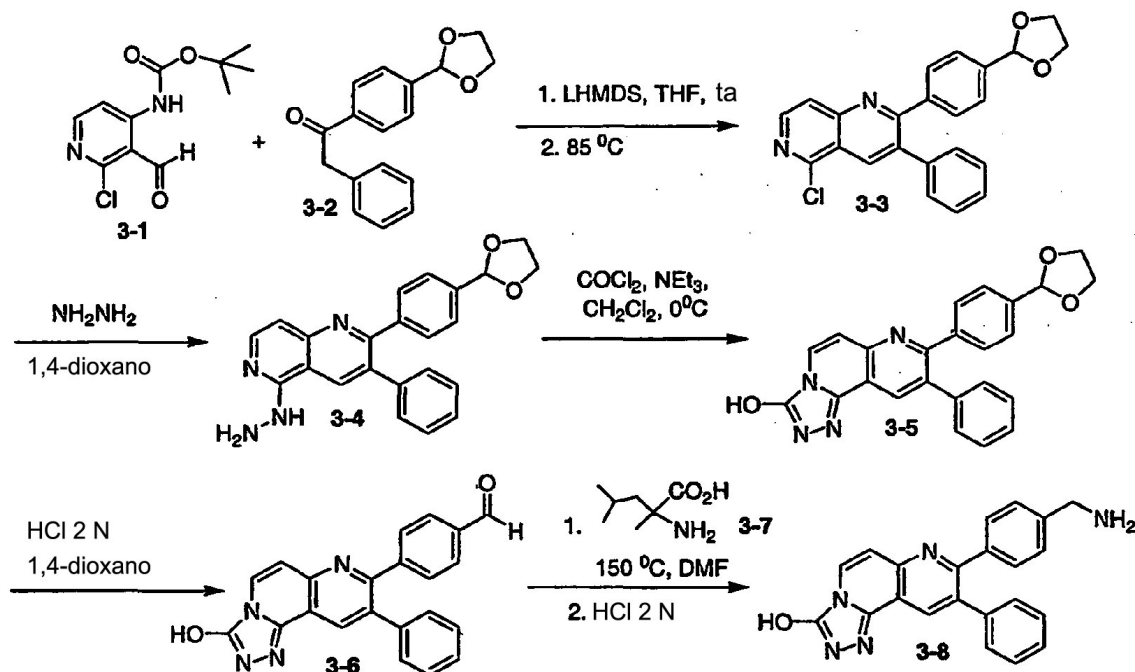
Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se prepararon de un modo similar a como se muestra en el Esquema 2 y a como se muestra en los Esquemas de reacción.

15

Tabla 2

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
2-3		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	563,3
2-4		3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	610,2
2-5		3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	675,4
2-6		2-({[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-metil}amino)etanol	636,3

ESQUEMA 3



8-(4-Aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol (3-8);

5

ETAPA A: (2-Cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (3-1)

Una solución de 4-amino-2-cloropiridina (1,28 gm, 10 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,21 gm, 10,1 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (20 ml, 20 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora y después se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso 1,5 N (15 ml). Después de agitar durante varias horas la reacción se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con dietiléter dando (2-cloropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo puro. Los licores madre se cromatografiaron en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25–45 %/hexano, proporcionando más producto.

Una solución de (2-cloropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,14 gm, 5 mmol) en THF seco (20 ml) se enfrió a -70 °C en atmósfera inerte y se añadió lentamente t-butil-litio 1,7 M/pentano (8 ml, 13,5 mmol). La reacción se agitó durante dos horas y después se añadió DMF seco (1,2 ml, 15,5 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante un periodo de tres horas. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 3 N (12 ml) y se diluyó con dietiléter. La capa de éter se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (sobre Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con dietiléter frío dando (2-cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de t-butilo puro. Los licores madre se cromatografiaron en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15-20 %/hexano, dando producto adicional. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,0 (1H, s ancho), 10,52 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 6 Hz), 1,54 (9H, s); m/e (m+1): 257,2.

ETAPA B: 1-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona (3-2)

A una solución de 4-cianobenzaldehído (20,0 g, 152,5 mmol) y etilenglicol (25,5 ml, 457,5 mmol) en tolueno (250 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (300 mg). El matraz se equipó con una trampa de Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 5 horas la mezcla se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo como un aceite transparente que solidificó al vacío: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (2 H, d, J = 8,06 Hz), 7,59 (2 H, d, J = 8,30 Hz), 5,85 (1H, s), 4,13-4,05 (4H, m).

A una solución de 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo (5,0 g, 28,54 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió lentamente cloruro de bencilmagnesio (36 ml, solución al 20 % en peso en THF, 43 mmol) a 0 °C. Después de una hora la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de cuatro horas la mezcla se enfrió a 0 °C y se desactivó con NH₄Cl saturado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida

en columna (acetato de etilo al 10 %/hexanos) dio 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona como un sólido amarillo pálido: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (2 H, d, $J = 8,30$ Hz.), 7,57 (2 H, d, $J = 8,30$ Hz.), 7,38-7,24 (m), 5,86 (1H, s), 4,29 (2H, s), 4,28-4,09 (4H, m).

5 ETAPA C: 5-Cloro-2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6] naftiridina (3-3)

A una solución de (2-cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (**3-1**, 30,5 g, 118,9 mmol) y 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona (**3-2**, 29,0 g, 108,1 mmol) en THF anhidro (300 ml) a temperatura ambiente se añadió LHMDS (1 M en THF, 248 ml) en una corriente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche y después se sometió a reflujo durante 24 horas. Se enfrió y se concentró hasta obtener un jarabe y se trató con NaHCO_3 (saturado, 50 ml) y agua (300 ml) para formar un sólido que se recogió por medio de filtración. El sólido se secó, se lavó con éter y se secó adicionalmente con tolueno azeotrópicamente, dando el compuesto del título. EMBR m/z (M+1) Calcd: 389,1; hallada: 389,1.

15 ETAPA D: [2-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (3-4)

Una suspensión de 5-cloro-2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridina (**3-3**, 5,2 g, 13,4 mmol) e hidrazina anhidra (5 ml) en 1,4-dioxano anhidro (15 ml) se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se secó con tolueno azeotrópicamente, dando el compuesto del título como un sólido. EMBR m/z (M+1) Calcd: 385,2; hallada: 385,3.

ETAPA E: 8-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol (3-5)

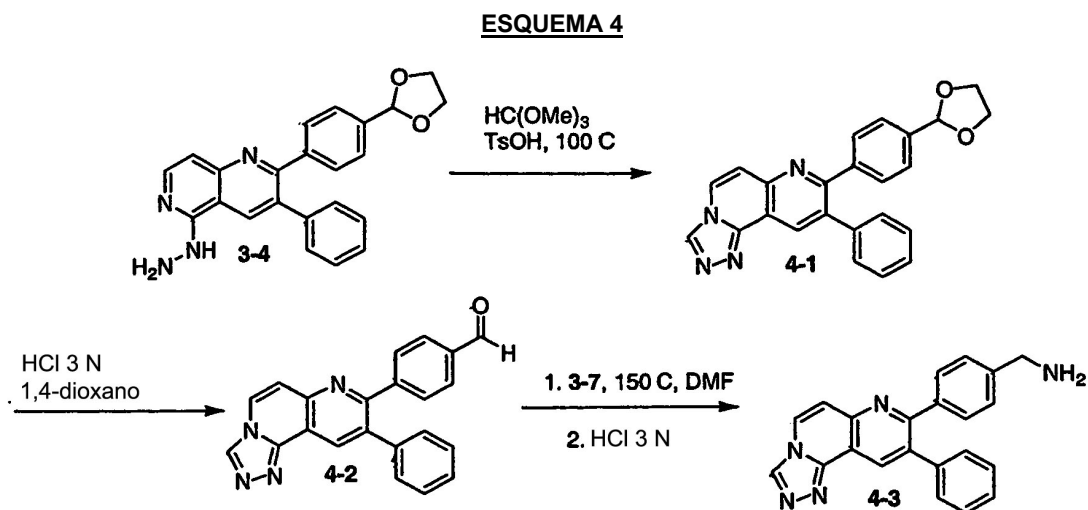
A una solución de [2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (**3-4**, 5,3 g, 13,8 mmol) en CH_2Cl_2 (anhidro, 40 ml) a 0°C se añadió trietilamina (9,7 ml, 68,9 mmol) y se continuó con una adición rápida de fosgeno en tolueno (2 M, 7,6 ml). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se añadió agua (30 ml). El sólido se recogió y se secó con tolueno azeotrópicamente dando el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR m/z (M+1) Calcd: 411,1; hallada: 411,2.

30 ETAPA F. 4-(3-Hidroxi-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-benzaldehído (3-6)

Una suspensión de 8-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol (**3-5**, 2,7 g, 6,6 mmol) en dioxano (20 ml) y HCl 2 N (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se concentró para eliminar la mayor parte de dioxano a 25°C El residuo se vertió en agua fría con hielo dando un sólido marrón que se recogió por medio de filtración y se secó con tolueno azeotrópicamente dando el compuesto del título. EMBR m/z (M+1) Calcd: 367,1; hallada: 367,1.

ETAPA G: 8-(4-Aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol (3-8):

40 Se calentó una suspensión de 4-(3-hidroxi-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-benzaldehído (**3-6**, 2,4 g, 6,6 mmol) y ácido 2-amino-2,4-dimetilpentanoico (**3-7**, 1,9 g, 13,1 mmol) en DMF (25 ml) a 150°C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con dioxano (50 ml) y HCl 2 N (50 ml) y se calentó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se purificó por medio de HPLC de fase inversa (acetónitrilo al 0-60 %/agua) dando, tras la evaporación del disolvente, el compuesto del título como un sólido amarillo. EMBR m/z (M+1) Calcd: 368,1506; hallada: 368,1304. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,72 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,24-7,38 (m, 5 H), 7,12 (d, 1 H), 4,14 (s, 2 H).



1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (4-3);ETAPA A: 8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (4-1)

5 A una solución de [2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (**3-4**, 1,6 g, 4,2 mmol) y monohidrato de ácido toluenosulfónico (79 mg, 0,4 mmol) en tolueno:MeOH 3:1 (4 ml) se añadió ortoformiato de trimetilo (0,58 ml, 12,5 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró después al vacío. El sólido se recogió y se secó con tolueno azeotrópicamente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR m/z (M+1) Calcd: 395,1; hallada: 395,2.

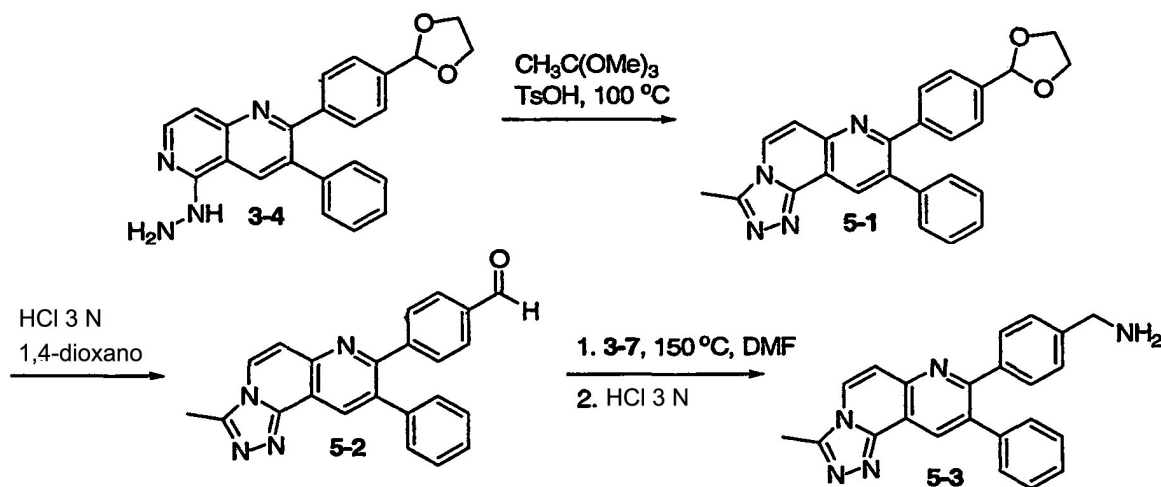
ETAPA B: 4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzaldehído (4-2)

15 Se agitó una suspensión de 8-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**4-1**, 0,80 g, 2,0 mmol) en dioxano (10 ml) y HCl 3 N (10 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró a 25 °C para eliminar la mayor parte del dioxano. El residuo se vertió en agua fría con hielo dando un sólido marrón que se recogió mediante filtración y se secó con tolueno (x2) azeotrópicamente dando el compuesto del título. EMBR m/z (M+1) Calcd: 351,1; hallada: 351,2.

ETAPA C: 1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (4-3);

20 Se calentó una suspensión de 4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzaldehído (**4-2**, 0,80 g, 2,3 mmol) y ácido 2-amino-2,4-dimetilpentanoico (**3-7**, 0,340 g, 2,3 mmol) en DMF (10 ml) a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo bruto se disolvió en HCl 3 N (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió y se purificó por medio de HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 5-65 %/agua durante 15 min) dando, después de evaporar los disolventes, el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,60 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,73 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,39-7,36 (m, 5 H), 4,15 (s, 2H).

30

ESQUEMA 54-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencilamina (5-3);ETAPA A: 8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (5-1)

35 A una solución de [2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (**3-4**, 0,35 g, 0,91 mmol) y monohidrato de ácido toluenosulfónico (17 mg, 0,09 mmol) en tolueno:MeOH 3:1 (4 ml) se añadió ortoacetato de trimetilo (0,58 ml, 1,23 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 75 min. La mezcla de reacción se concentró después al vacío. El sólido se recogió y se secó con tolueno azeotrópicamente dando el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR m/z (M+1) Calcd: 409,2; hallada: 409,2.

ETAPA B: 4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzaldehído (5-2)

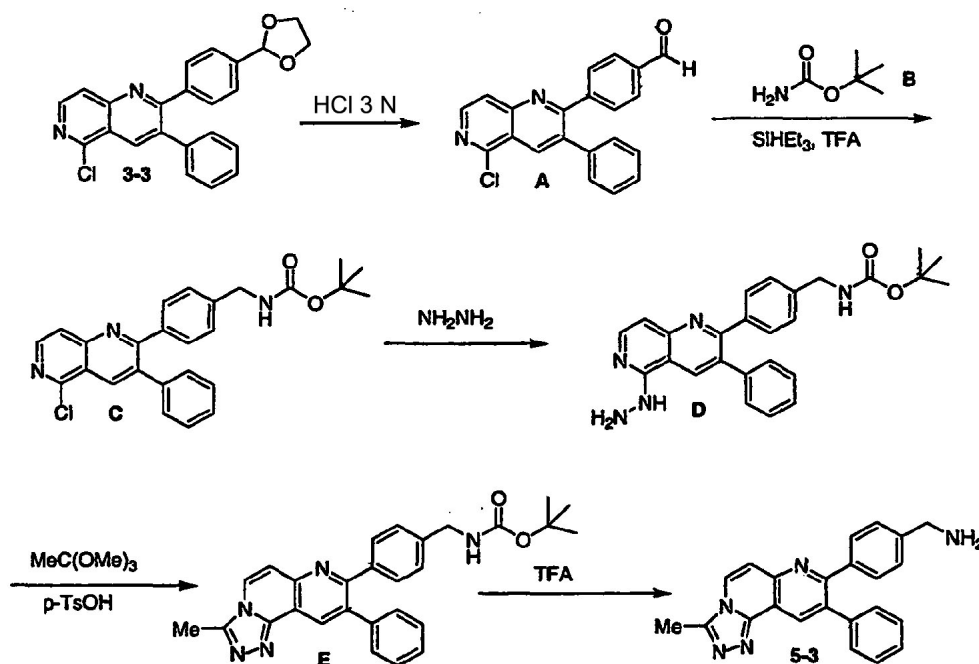
45 Se agitó una suspensión de 8-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**5-1**, 0,30 g, 0,73 mmol) en dioxano (5 ml) y HCl 3 N (5 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró a 25 °C para eliminar la mayor parte del dioxano. El residuo se vertió en agua fría con hielo dando un sólido marrón que

se recogió mediante filtración y se secó con tolueno (x2) azeotrópicamente dando el compuesto del título. EMBR m/z (M+1) Calcd: 365,1; hallada: 365,2.

ETAPA C: 4-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencilamina (5-3);

5 Se calentó una suspensión de 4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzaldehído (13, 0,25 g, 0,69 mmol) y ácido 2-amino-2,4-dimetilpentanoico (**3-7**, 0,101 g, 2,3 mmol) en DMF (3 ml) a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo bruto se disolvió en HCl 3 N (2,5 ml) y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió y se purificó por medio de HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10 5-65 %/agua durante 15 min) dando, después de evaporar los disolventes, el compuesto del título como un sólido amarillo. EMBR m/z (M+1) Calcd: 366,1713; hallada: 366,1715.

ESQUEMA 5 (SÍNTESIS ALTERNATIVA)



15 **4-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencilamina (5-3)**

ETAPA A: 4-(5-Cloro-3-fenil-[1,6]naftiridin-2-il)-benzaldehído (A)

20 A una solución de **3-3** (5,0 g, 12,9 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a 0 °C se añadieron 8,5 ml de HCl 3 N (25,7 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,3 h. La reacción se desactivó mediante NaHCO₃ (sat) hasta pH=7-8. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron proporcionando un sólido amarillo como el producto **A** deseado. CL/EM hallada: M+1=345,1

25 **ETAPA B: Éster terc-butílico del ácido [4-(5-cloro-3-fenil-[1,6]naftiridin-2-il)-bencil]-carbámico (C)**

30 A una solución de **A** (2,8 g, 8,1 mmol) y **B** (1,1g, 8,9 mmol) en 15 ml de MeCN anhidro se añadió trietilsilano (8,5 g, 73 mmol) y después ácido trifluoroacético (3,7 g, 32,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres 3 h. La mezcla se vertió después en solución acuosa de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Tras la eliminación del solvente, el residuo se purificó por medio de cromatógrafo ultrarrápida en columna, proporcionando el producto deseado **C**. CL/EM hallada: M+1=446,1

35 **ETAPA C: Éster terc-butílico del ácido [4-(5-hidrazino-3-fenil-[1,6]naftiridin-2-il)-bencil]-carbámico (D)**

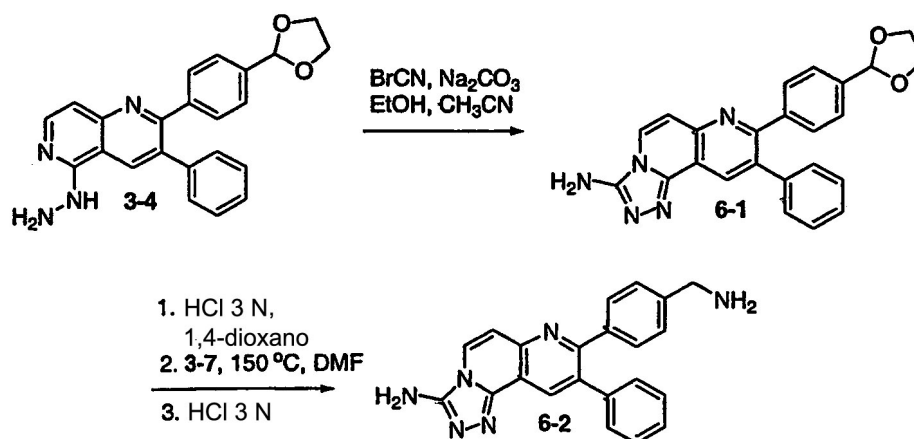
40 A una solución de **C** (3,7g, 8,3 mmol) en 22 ml de 1,4-dioxano se añadió hidrazina (6,1g, 189,1 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 5 min. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando el producto **D** deseado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM hallada: M+1=442,2

ETAPA D: Éster terc-butílico de ácido [4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencil]-carbámico (E)

A una disolución de **D** (3,8 g, 8,6 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,08 g, 0,4 mmol) en 20 ml de tolueno/metanol (3:1) se añadió ortoacetato de trimetilo (1,4 g, 11,6 mmol). La solución se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 35 minutos. La reacción se desactivó con NaHCO₃ sólido (0,5 g). La capa orgánica se concentró y se purificó en un cromatógrafo ultrarrápido de columna (EtOAc al 100 % a MeOH al 10 %/EtOAc al 90 % durante 35 minutos) proporcionando el producto deseado **E**. CL/EM hallada: M+1=466,2

ETAPA E: 4-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencilamina (5-3);

A una solución de **E** (4,1g, 8,7 mmol) en 80 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 40 ml de TFA gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se eliminó. El residuo se trató con NaHCO₃ (sat) hasta pH = 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (x6). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se secaron sobre MgSO₄. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto deseado **5-6** como un sólido amarillo. CL/EM hallada: M+1=366,1 RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,95 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,42-7,34 (m, 5 H), 4,15 (s, 2H), 3,00 (s, 3 H).

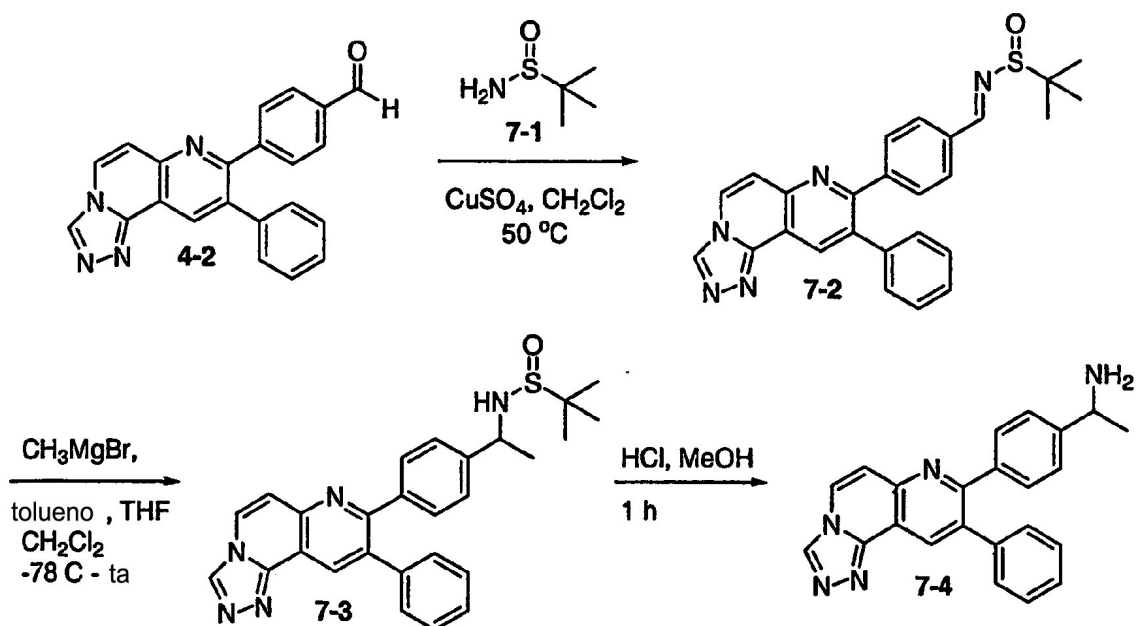
ESQUEMA 68-[4-(Aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-2);ETAPA A: 8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)-fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-1)

A EtOH seco (1 ml) se añadió bromuro de cianógeno (0,104 ml, 0,52 mmol, 5 M in MeCN) y después carbonato de sodio (96 mg, 0,91 mmol). Se añadió [2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (**3-4**, 100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se usó sin purificación adicional. EMBR m/z (M+1) Calcd: 410,2; hallada: 410,1.

ETAPA B: 8-[4-(Aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-2)

El compuesto del título se preparó a partir de 8-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**6-1**) usando los procedimientos descritos en el Esquema 5 (**5-1** a **5-3**). EMBR m/z (M+1) Calcd: 367,2; hallada: 367,1.

ESQUEMA 7

5 1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (7-4)

ETAPA A: 2-Metil-N-((1E)-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metilideno}propano-2-sulfonamida (7-2)

10 Se agitaron 2-metil-2-propano-sulfonamida racémica (7-1, 647 mg, 5,3 mmol), sulfato cúprico (1,70 g, 7,30 mmol) y aldehído 4-2 (511 mg, 1,45 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) durante 5 días a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se concentró a un volumen mínimo y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice automatizada (MeOH al 0-10 % en CH_2Cl_2 en un periodo de 30 minutos) dando el compuesto del título como una espuma marrón. EMBR m/z (M+1) Calcd: 454,2; hallada: 454,2.

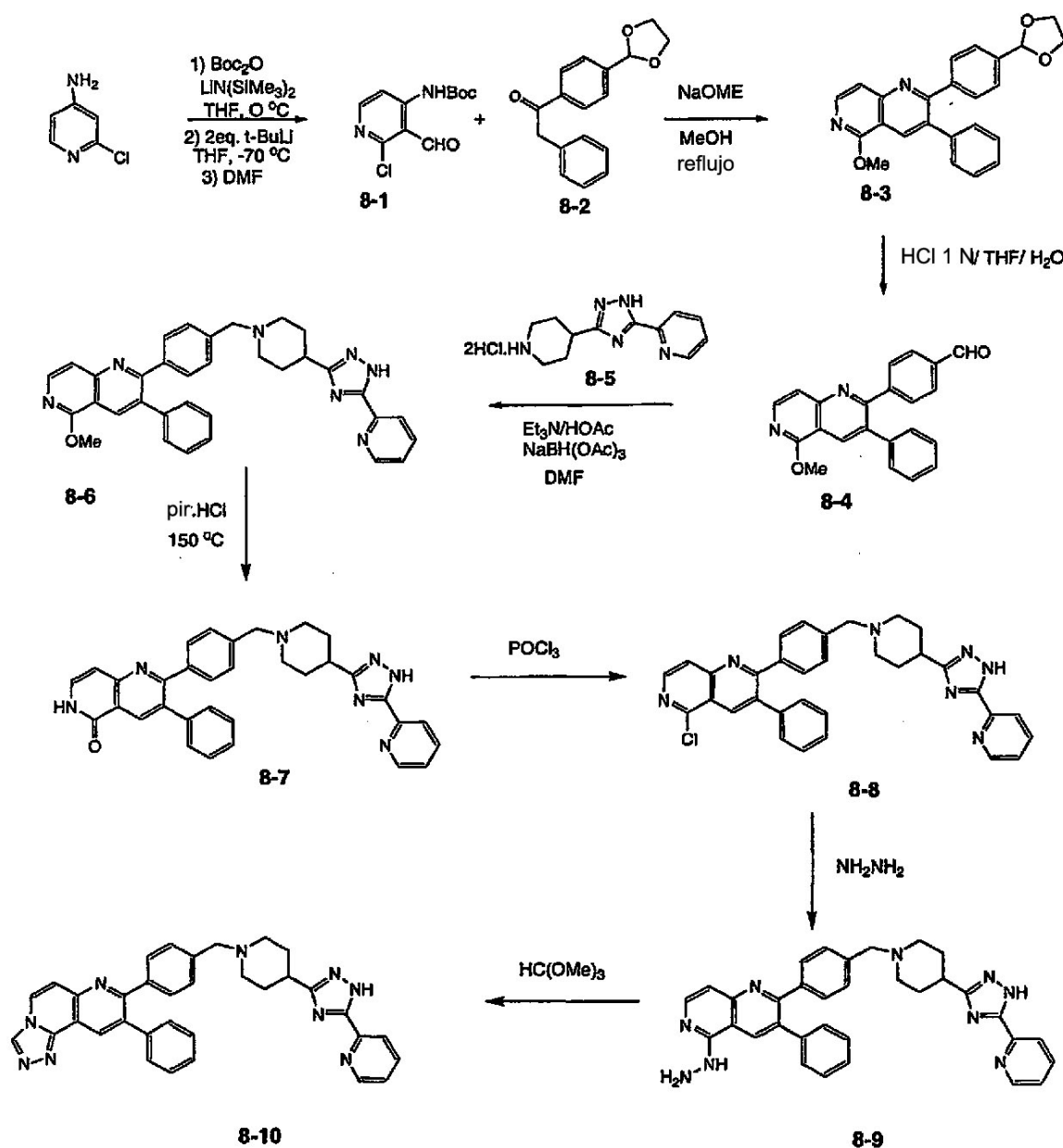
15 ETAPA B: 2-Metil-N-((1E)-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil)propano-2-sulfonamida (7-3)

20 Se añadió solución de bromuro de metilmagnesio (13,5 ml de solución 1,4 M en tolueno/THF 3:1, 19 mmol) a una solución agitada de 2-metil-N-((1E)-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metilideno}propano-2-sulfonamida (7-2, 298 mg, 0,66 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y la solución se calentó a ta. Después de 18 horas, la reacción se desactivó con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando una espuma amarillina, que se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 %/ CH_2Cl_2 en un periodo de 30 minutos) dando el compuesto del título como una espuma amarilla. EMBR m/z (M+1) Calcd: 470,2; hallada: 470,3.

25 ETAPA C: 1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (7-4)

30 A una solución agitada de 2-metil-N-((1E)-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil)propano-2-sulfonamida (7-3, 180 mg, 0,38 mmol) en metanol (6 ml) se añadió HCl conc. (1,5 ml). Después de 1 hora, se añadió agua y la mezcla se lavó con cloruro de metileno. La porción acuosa se basificó con solución de carbonato de sodio saturada y se extrajo con cloruro de metileno. Se añadió HCl 2 N (5 ml) a la capa orgánica y la mezcla se concentró a un volumen mínimo. El producto bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. EMBR m/z (M+1) Calcd: 366,2; hallada: 366,3.

ESQUEMA 8



9-Fenil-8-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil}-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-[1,6]-naftiridina (**8-10**)

5 (2-Cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (8-1)

Una solución de 4-amino-2-cloropiridina (1,28 gm, 10 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,21 g, 10,1 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (20 ml, 20 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0°C . La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora y después se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso 1,5 N (15 ml). La mezcla se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con dietiléter dando (2-cloropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo puro. Los licores madre se cromatografiaron en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25-45 %/hexano, proporcionando más producto.

- 15 Se enfrió una solución de (2-cloropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,14 g, 5 mmol) en THF seco (20 ml) a -70°C en una atmósfera inerte y se añadió lentamente t-butil-litio 1,7 M/pentano (8 ml, 13,5 mmol). La reacción se agitó durante dos horas y después se añadió DMF seco (1,2 ml, 15,5 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante un periodo de tres horas. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 3 N (12 ml) y se diluyó con dietiléter. La fase de éter se lavó con NaHCO_3 acuoso, se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró y se evaporó.
- 20 El residuo se trituró con dietiléter frío dando (2-cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de t-butilo puro. Los licores madre

se cromatografiaron en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15-20 %/hexano, dando producto adicional. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,0 (1H, s ancho), 10,52 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 6 Hz), 1,54 (9H, s); m/e (m+1): 257.2.

5 1-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona (8-2)

A una solución de 4-cianobenzaldehído (20,0 g, 152,5 mmol) y etilenglicol (25,5 ml, 457,5 mmol) en tolueno (250 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (300 mg). El matraz se equipó con una trampa de Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 5 horas la mezcla se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con
10 NaHCO_3 saturado, agua (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, dando 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzocnitrilo como un aceite transparente que solidificó al vacío: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (2 H, d, J = 8,06 Hz), 7,59 (2 H, d, J = 8,30 Hz), 5,85 (1H, s), 4,13-4,05 (4H, m).

A una solución de 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzocnitrilo (5,0 g, 28,54 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió lentamente cloruro de bencilmagnesio (36 ml, solución al 20 % en peso en THF, 43 mmol) a 0 °C. Después de una hora la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de cuatro horas la mezcla se enfrió a 0 °C y se desactivó con NH_4Cl saturado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al 10 %/hexanos) dio 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona como un sólido amarillo pálido: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (2 H, d, J = 8,30 Hz), 7,57 (2 H, d, J = 8,30 Hz), 7,38-7,24 (5H, m), 5,86 (1H, s), 4,29 (2H, s), 4,28-4,09 (4H, m).

20 2-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-5-metoxi-3-fenil-1,6-naftiridina (8-3)

A una solución parcial de 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona (997 mg, 3,72 mmol) y (2-cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (924 mg, 3,6 mmol) en metanol seco (14 ml) se añadió metóxido de sodio al 25 % en peso/metanol (2,5 ml, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante cuatro horas. La reacción enfriada se concentró para eliminar el metanol y el residuo se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con éter frío dando 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-metoxi-3-fenil-1,6-naftiridina pura. Los licores madre se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice y la elución con acetato de etilo al 20-40 %/hexano dio producto adicional. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,54 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,29-7,30 (3H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 4,16 (3H, s), 4,02-4,11 (4H, 2 m). m/e (m+1): 385.1.

35 4-(5-Metoxi-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldehído (8-4)

A una solución de 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-metoxi-3-fenil-1,6-naftiridina (760 mg, 1,98 mmol) en THF (8 ml) se añadió HCl 1 N (6 ml) y la solución se agitó durante tres horas. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se basificó con Na_2CO_3 acuoso. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con dietiléter dando producto puro. Los licores madre se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice y la elución con acetato de etilo al 10-30 %/hexano dio producto adicional. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 10,10 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 6Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,1Hz), 7,30-7,32 (3H, m), 7,21-7,23 (2H, m), 4,17 (3H, s). m/e (m+1): 341.1.

45 Diclorhidrato de 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirimidina (8-5)

Se añadió carbonil-diimidazol (3,57 g, 22 mmol) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-piperidina-4-carboxílico (4,59 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y se agitó durante dos horas hasta que cesó la evolución de gas. Después se añadió hidrazina (0,8 ml, ~26 mmol) a la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras dos horas. La reacción se diluyó con más cloruro de metileno y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó dando un residuo viscoso. La trituración con dietiléter proporcionó 4-(hidrazinocarbonil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blancuzco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (1H, s ancho), 4,15 (2H, s ancho), 3,90 (2H, v s ancho), 2,75 (2H, s ancho), 2,22 (1H, m), 1,78 (2H, de ancho, J = 11,9 Hz), 1,66 (2H, c ancho, J = 12,2 Hz, J = 27,5 Hz), 1,47 (9H, s).

Este material (2,43 g, 10 mmol) se disolvió en 2-etoxietanol anhidro (20 ml) y se añadió 2-cianopiridina (1,14 g, 11 mmol) a la solución. Después de añadir metóxido de sodio al 25 % en peso/metanol (1,1 ml, ~5 mmol) la mezcla se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción enfriada se neutralizó con ácido acético y se fraccionó entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , las sales se retiraron por filtración y el disolvente se evaporó al vacío. Este residuo se trituró con dietiléter dando 4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (1H, d, J = 3,9Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,87 (1H, d t, J = 1,7Hz, J = 8Hz), 7,40 (1H, m), 4,20 (2H, s ancho), 3,03 (1H, m), 2,95 (2H, s ancho), 2,09 (2H, d ancho, J = 12 Hz), 1,86 (2H, c ancho, J = 4,2Hz), 1,49 (9H, s); m/e (m+1): 330,2

65

Este material (2,68 g, 8,14 mmol) se suspendió en HCl 4 N/dioxano. La mezcla de reacción detenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se diluyó con dietiléter. Los sólidos se aislaron mediante filtración y el sólido higroscópico se digirió en acetonitrilo. Este sólido se aisló mediante filtración y se disolvió parcialmente en metanol caliente. Después del enfriamiento y la adición de algo de etiléter a la solución precipitó lentamente 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridina como la sal diclorhidrato. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,10 (1H, s ancho), 8,92 (1H, s ancho), 8,73 (1H, d, J=4,9Hz), 8,10-8,20 (2H, m), 7,64 (1H, t, J=5,7 Hz), 3,33 (2H, d ancho, J=12,7 Hz), 3,16 (1H, m), 3,05 (2H, c ancho, J=11,9 Hz, J=21,8 Hz), 2,18 (2H, d ancho, J=11,5 Hz), 1,99 (2H, c ancho, J=11,0 Hz, J=22,2 Hz): m/e(m+1): 230,3.

10 5-Metoxi-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (8-6)

A una solución de diclorhidrato de 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-6-il)piridina (542 mg, 1,80 mmol) y 4-(5-metoxi-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldehído (560 mg, 1,65 mmol) en DMF seco (6 ml) se añadió trietilamina (0,83 ml, 6 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió ácido acético (1,03 ml, 18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (367 mg, 1,73 mmol) en una porción y se agitó durante seis horas. Después de realizar un seguimiento mediante CL/EM, se determinó que la reacción no se había completado; se añadieron porciones adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio (2 x 90 mg) durante las siguientes horas, periodo de tiempo en el que se completó la reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió Na₂CO₃ acuoso. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se digirió con acetonitrilo y después de un enfriamiento el producto sólido se aisló mediante filtración. Este sólido se suspendió en acetato de etilo caliente y se añadió metanol lentamente hasta que la disolución se hubo completado. Los disolventes se redujeron a un volumen pequeño y se dejaron enfriar para que cristalizara el producto puro. Los licores madre se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice y la elución con metanol al 1-7 %/acetato de etilo dio producto adicional. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, d, J= 4,7Hz), 8,54 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=6 Hz), 8,16 (1H, d, J=7,8Hz), 7,83 (1H, dt, J= 1,7Hz, J=7,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=6 Hz), 7,40 (2H, d, J= 8Hz), 7,36 (1H, dd), 7,28-7,30 (3H, m), 7,23-7,25 (2H, m), 4,16 (3H, s), 3,54 (2H, s), 2,96 (2H, d ancho, J= 11,5Hz), 2,85 (1H, t, J=3,7Hz), 2,06-2,17 (4H, m), 1,92-2,01(2H, m). m/e (m+1): 554,3, 277,9 [(m+2)/2].

30 3-Fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (8-7)

Una mezcla de 5-metoxi-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (725 mg, 1,31 mmol) y clorhidrato de piridina (6,9 gm, ~60 mmol) se calentó a 150 °C durante diez minutos. El residuo enfriado se disolvió en la cantidad mínima de agua y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol al 1-14 %/acetato de etilo (NH₄OH saturado). El producto aislado se digirió en metanol/acetonitrilo dando producto puro. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (1H, d, J=4,8Hz), 8,68 (1H, s ancho), 8,39 (1H, s), 8,03 (1H, d, J=7,3Hz), 7,50 (2H, t, J=6,5Hz), 7,31-7-33 (5H, m), 7,24-7,25 (4H, m), 6,79 (2H, d, J=7,3Hz), 3,50 (2H, s), 2,84 (2H, d ancho, J=10,5Hz), 2,72 (1H, m), 2,08 (2H, t ancho, J=11 Hz), 1,95 (2H, d ancho, J=11,6Hz), 1,77 (2H, m). m/e (m+1): 540,3, 270,9 [(m+2)/2].

5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,6]-naftiridina (8-8)

Una mezcla de **8-7** (5,5 g, 10,2 mmol) y POCl₃ (50,0 g, 326,1mmol) y DMF (0,3 g, 4,1 mmol) se calentó a reflujo a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y concentró para eliminar el POCl₃. Se añadieron 40 ml de tolueno y se concentró obteniéndose un sólido. Al sólido se añadieron 50 ml de H₂O y 40 ml de NaHCO₃ (saturado) y 20 ml de NaOH 1 N a pH=9. La mezcla se agitó para precipitar un sólido que se recogió por filtración como el producto deseado **8-8**. Se lavó con agua y CH₃CN y se secó al vacío. CL/EMM+1=559,09

50 (3-Fenil-2-(4-[4-(3-piridin-2-il-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-[1,6]-naftiridin-5-il)-hidrazina (8-9)

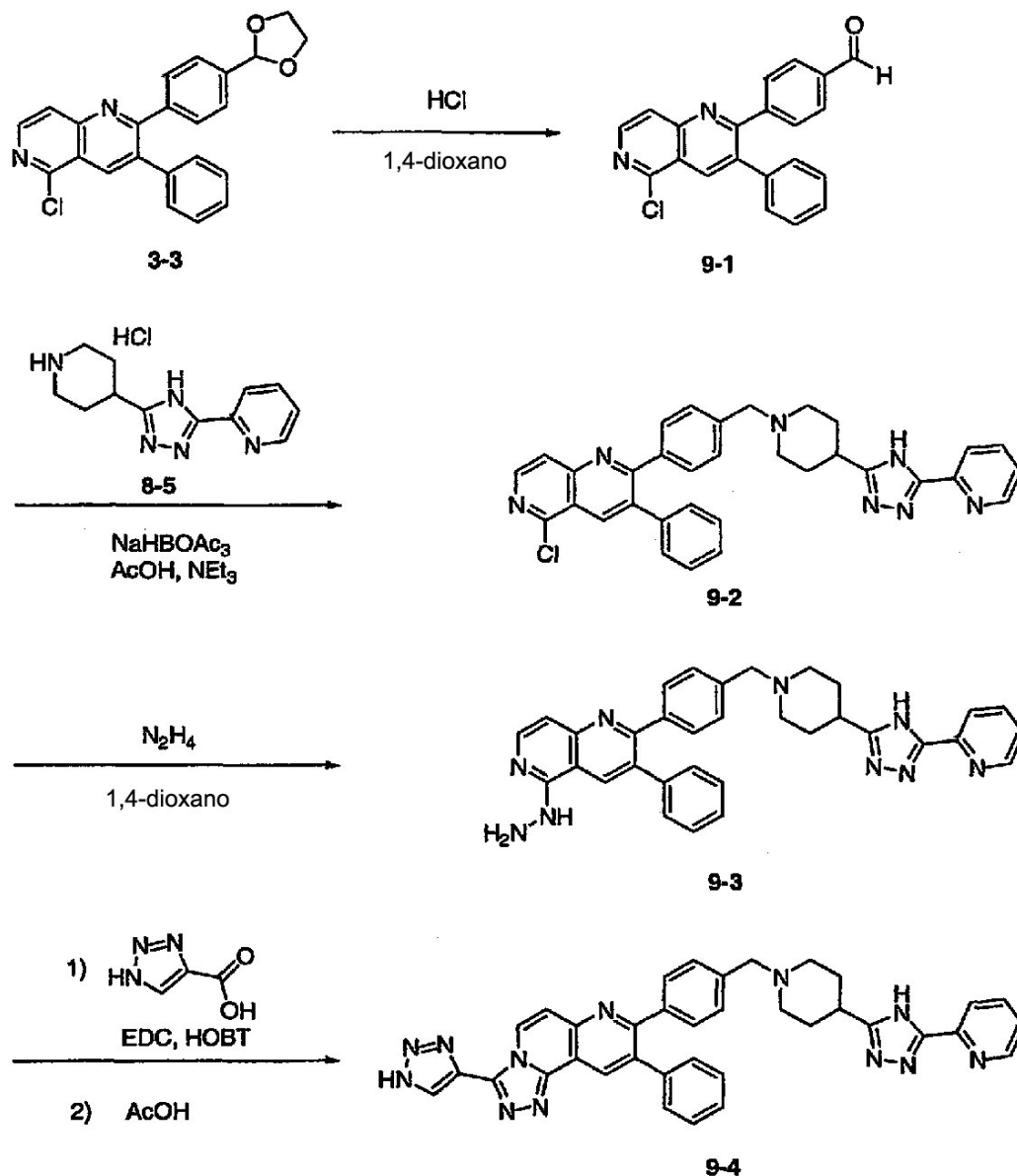
Se calentó una suspensión de **8-8** (4,3 g, 7,7 mmol) en 30 ml de 1,4-dioxano e hidrazina (7,4 g, 231,1 mmol) en un reactor de microondas a 100 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para eliminar disolventes. Se añadieron 40 ml de tolueno (x3) y se retiraron al vacío para eliminar la hidrazina residual. El producto deseado **8-9** se obtuvo como un sólido. CL/EM M+1=554,4

9-Fenil-8-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridina (8-10);

60 A una solución de **8-9** (4,5 g, 8,1 mmol) en 20 ml de metanol y 60 ml de tolueno se añadió trimetoxiortoformiato (3,5 g, 32,5 mmol) y ácido toluenosulfónico (0,1 g, 0,8 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 10 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CHCl₃ al 100 % a CHCl₃ al 50 % y metanol al 50 %) proporcionando el producto deseado **8-10**. EMAR: M+1 (cal) = 564,2619; hallada = 564,2589

65

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 9,35 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,72 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,28-8,10 (2H, m), 7,68-7,48 (6H, m), 7,40-7,30 (5H, m), 4,40 (2H, s), 3,68-3,20 (5H, m), 2,50-2,10 (4H, m).

ESQUEMA 9

5 9-Fenil-8-(4-([4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-4)

10 4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldehído (9-1)

15 A una solución agitada de 3-3 (16 g, 41,1 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (75 ml) a 0 °C se añadió HCl 3 N (27 ml). La reacción se dejó después alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 3 horas. Una vez completada, la reacción se desactivó con solución saturada de NaHCO_3 para alcanzar un pH > 7. El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando 4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldehído 9-1 como un sólido canela. CL/EM (M+1) calculada: 345,8; observada: 345,0

5-Cloro-3-fenil-2-(4-([4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)-1,6-naftiridina (9-2)

20 A una solución agitada de 9-1 (4,9 g, 14,2 mmol) y 8-5 (4,2 g, 15,6 mmol) en NMP (50 ml) se añadió trietilamina (6 ml, 42,6 mmol) y después ácido acético (1,6 ml, 28,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda

una noche, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,6 g, 17 mmol) en porciones. Una vez completada, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado, después con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida en sílice (gradiente: 0 % al 10 % de MeOH en CHCl₃ durante 25 min) proporcionando **9-2** como un sólido naranja. CL/EM (M+1) calculada: 559,1; observada: 559,2

5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (9-3**)**

A una solución agitada de **9-2** (5 g, 8,9 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) se añadió hidrazina (5,9 ml, 188,1 mmol). La solución se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces. El sólido bruto se trituró con una solución de NaHCO₃ saturada durante 20 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con cantidades copiosas de agua. El sólido se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces proporcionando **9-3** como un sólido canela. CL/EM (M+1) calculada: 554,6; observada: 554,2

9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-4**)**

A una solución agitada de **9-3** (2,0 g, 3,6 mmol), HOBT (0,5 g, 3,9 mmol), y ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,4g, 3,9 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se añadió DIEA (1,2 ml, 7,2 mmol) y después EDC (0,76 g, 3,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Después, la solución se trató con 2 ml de ácido acético y se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18 dando **9-4** como un sólido. Masa (M+1) calculada: 631,2789; observada: 631,2778

La tabla siguiente (Tabla 3) contiene compuestos preparados usando los procedimientos del Esquema 9, sustituyendo la amina apropiada por **8-9** y el ácido carboxílico apropiado por ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico. Se aislaron los compuestos **9-5 – 9-8** y **9-13 – 9-25** como sales de HCl. Se aislaron los compuestos **9-9 – 9-12** como sales de TFA.

Tabla 3

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
9-5		3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	630,2831
9-6		[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-metilcarbamato de terc-butilo	693,339
49-7		[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-metanol	594,2703
9-8		5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona	647,2729

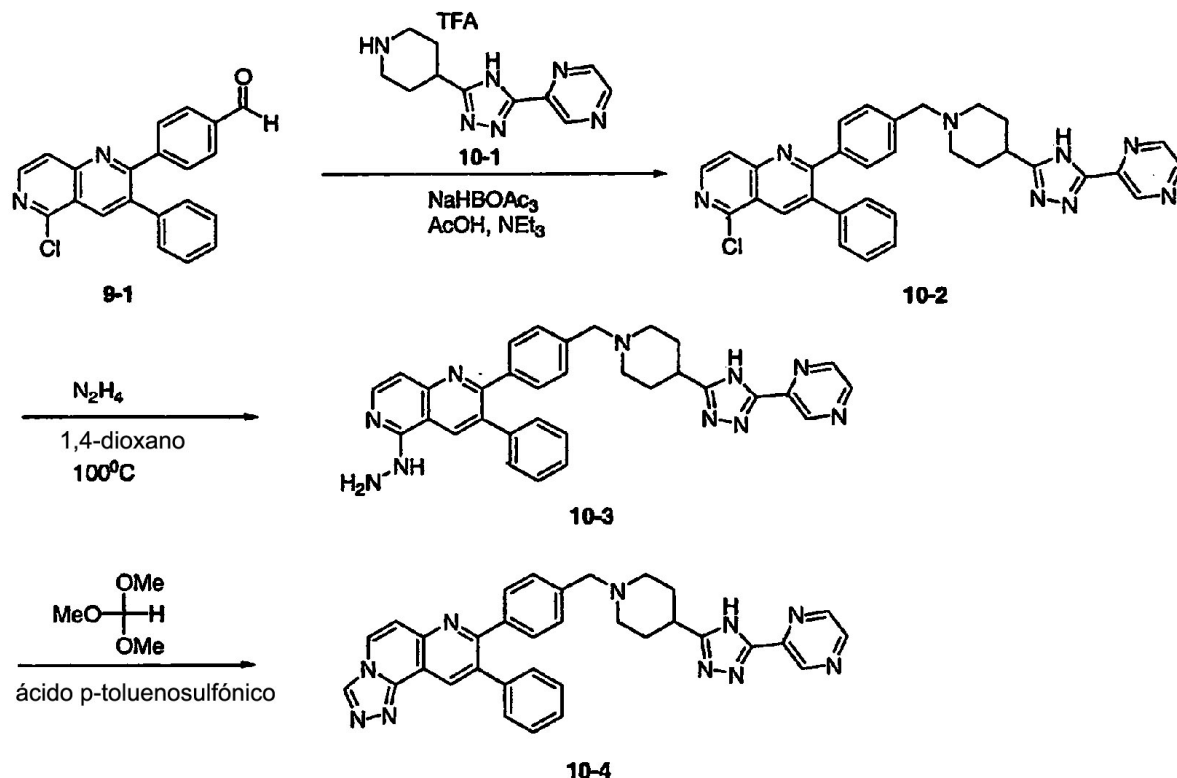
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
9-9		3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-8-(4-{ [4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4 -f]-1,6-naftiridina	645,2948
9-10		3-imidazo[2,1-b]-[1,3]-tiazol-6-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4 -f]-1,6-naftiridina	686,2547
9-11		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-3-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]-pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	682,2902
9-12		3-imidazo[1,2-a]-piridin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	EMBR (M+1)=680,3
9-13		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	631,2792
9-14		3-(1H-bencimidazol-6-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	680,2988
9-15		3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4 -f]-1,6-naftiridina	658,3145
9-16		3-imidazo[1,2-a]-pirimidin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	681,2949

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
9-17		5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-piridin-2-amina	656,2988
9-18		9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-il-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	681,2951
9-19		3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	644,2998
9-20		3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-piridin-2-amina	656,298
9-21		4-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-fenol	656,288
9-22		3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-fenol	656,288
9-23		2-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-fenol	656,2894
9-24		1-[4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil]piperidina-4-carboxamida	546,2344
9-25		1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]piperidina-4-carboxamida	579,2598

ESQUEMA 10



9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**10-4**)

5

2-(3-Piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirazina (**10-1**)

10

A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (120 g, 520 mmol) en DCM (250 ml) se añadió carbonildiimidazol (96 g, 590 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió la mezcla de reacción a una solución recién preparada de hidrazina (27 g, 840 mmol) en DCM (100 ml). Después de 30 minutos, se lavó la reacción con una solución saturada de carbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El sólido resultante se suspendió en éter y se filtró dando 4-(hidrazinocarbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,00 (s, 1H), 4,15-4,10 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

15

Se trató una solución de pirazinacarbonitrilo (2,0 g, 19 mmol) en metanol (20 ml) con metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 1,3 ml, 5,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 4-(hidrazinocarbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 19 mmol) en metanol (20 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en etoxietanol (50 ml) y se calentó a reflujo durante 22 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se desactivó con ácido acético (0,38 ml, 6,6 mmol) y se concentró. El residuo se suspendió en éter y se filtró, dando 4-(5-pirazin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido. EMAR (M+H⁺): Observada = 331,1876, calculada = 331,1877; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

25

Se agitó una solución de 4-(5-pirazin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 18 mmol) en ácido trifluoroacético (25 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se concentró la reacción. El sólido resultante se suspendió en acetato de etilo y metanol y se filtró para dar **10-1** como la sal de TFA. La sal se disolvió en acetonitrilo:agua 1:1, se cargó sobre una resina de intercambio iónico SCX, se enjuagó con acetonitrilo y se eluyó con NH₃ al 10 % en etanol dando **10-1** como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,28-9,26 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H).

30

5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (**10-2**)

35

A una solución agitada de **9-1** (1 g, 2,9 mmol) y **10-1** (1,09 g, 3,2 mmol) en NMP (10 ml) se añadió trietilamina (0,8 ml, 5,8 mmol) y después ácido acético (0,3 ml, 5,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda

una noche, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,6 g, 2,9 mmol) en porciones. Una vez completada, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado, después con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida en sílice (gradiente: 0 % al 10 % de MeOH en CHCl₃ durante 25 min) proporcionando **10-2** como un sólido. CL/EM (M+1) calculada: 560,1; observada: 560,2

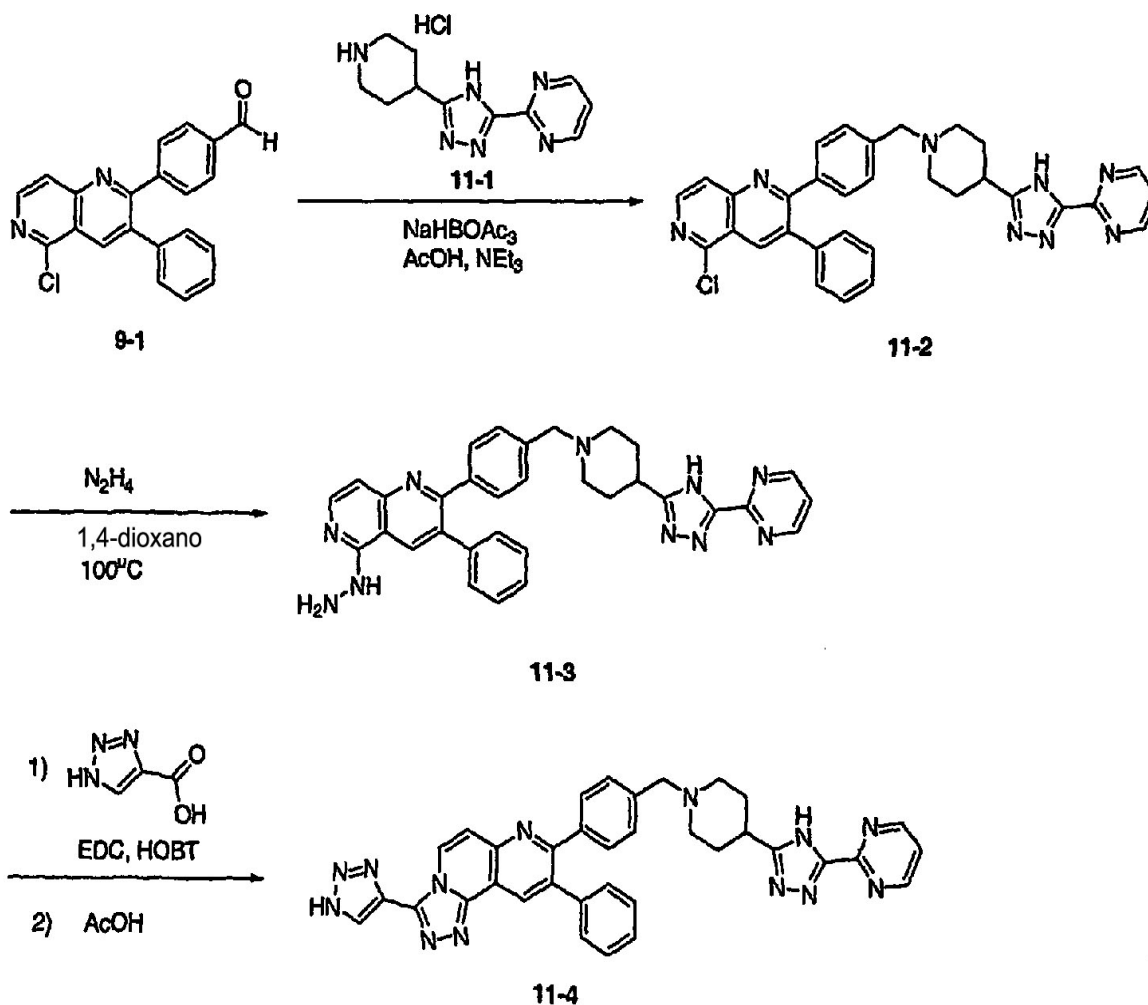
5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (10-3**)**

A una solución agitada de **10-2** (0,5 g, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) se añadió hidrazina (0,56 ml, 17,8 mmol). La solución se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 20 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces. El sólido bruto se trituró con una solución de NaHCO₃ saturada durante 20 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con cantidades copiosas de agua. El sólido se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces proporcionando **10-3** como un sólido marrón. CL/EM (M+1) calculada: 555,6; observada: 555,2

9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (10-4**)**

A una solución agitada de **10-3** (0,5 g, 0,9 mmol) en 16 ml de tolueno:metanol 3:1 se añadió ortoformiato de trimetilo (0,3 g, 2,7 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,017 g, 0,09 mmol). La reacción se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC en fase reversa de C18 dando **10-4** como un sólido. Masa (M+1) calculada: 565,2571; observada: 565,2523

ESQUEMA 11



9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (11-4)2-(3-Piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirimidina (11-1)

5 Una mezcla de 4-(hidrazinocarbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,1 g, 41,5 mmol) y 2-cianopirimidina (4,36 g, 41,5 mmol) en 1-butanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. El residuo se concentró, se suspendió en éter y se filtró, dando 4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido. EM (M+H⁺): 331,2 observada; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,92 (d, J=4,0Hz, 2H), 7,52 (t, J=4,0Hz, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,98 (s ancho, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

10 A una solución de 4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13,6 g, 41,1 mmol) en metanol (30 ml) y DCM (15 ml) se añadió una solución saturada de HCl anhidro en acetato de etilo (60 ml). Después de 2 horas, se concentró la reacción. El sólido resultante se suspendió en acetato de etilo y metanol y se filtró, dando **11-1** como la sal de HCl. La sal se disolvió en acetonitrilo:agua 1:1, se cargó sobre una resina de intercambio iónico SCX, se enjuagó con acetonitrilo y se eluyó con NH₃ al 10 % en etanol dando **11-1** como un sólido. EM (M+H⁺): 231,2

5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (11-2)

20 A una solución agitada de **9-1** (0,25 g, 0,73 mmol) y **11-1** (0,23g, 0,87 mmol) en NMP (5 ml) se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) y después ácido acético (0,082 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda una noche, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,18 g, 0,87 mmol). Una vez completada, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado, después con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando **11-2**. CL/EM calculada: 559,1; observada: 559,3

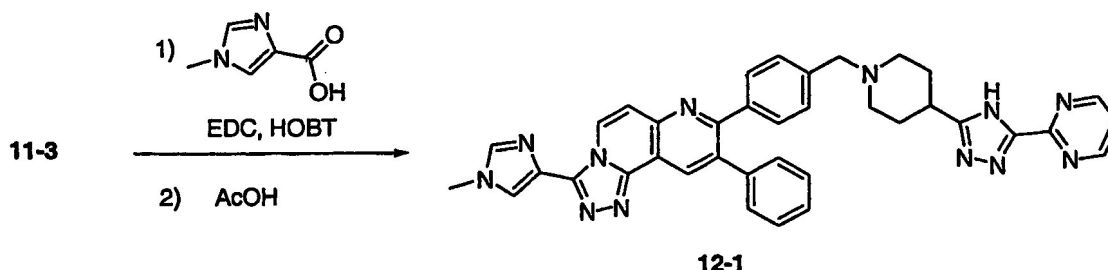
5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (11-3)

30 A una solución agitada de **11-2** (0,4 g, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) se añadió hidrazina (0,45 ml, 14,5 mmol). La solución se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces proporcionando **11-3**. CL/EM (M+1) calculada: 555,6; observada: 555,4

9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (11-4)

35 A una solución agitada de **11-3** (0,2 g, 0,36 mmol), HOBT (0,05 g, 0,4 mmol) y ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,05 g, 0,4 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se añadió DIEA (0,18 ml, 1,1 mmol) y después EDC (0,08 g, 0,4 mmol). La solución se calentó en el reactor de microondas durante 30 minutos a 80 °C. La solución se trató después con 0,5 ml de ácido acético y se calentó a 80 °C en el reactor de microondas durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se hizo pasar a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, dando **11-4** como un sólido. Masa (M+1) calculada: 632,2742; observada: 632,274

45

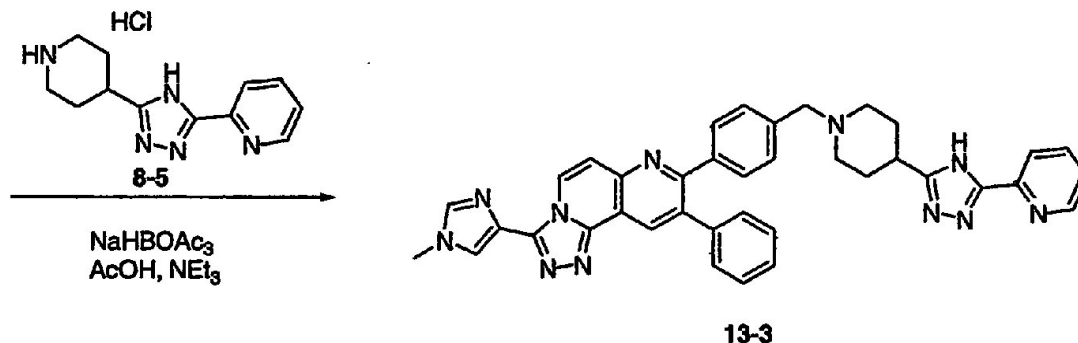
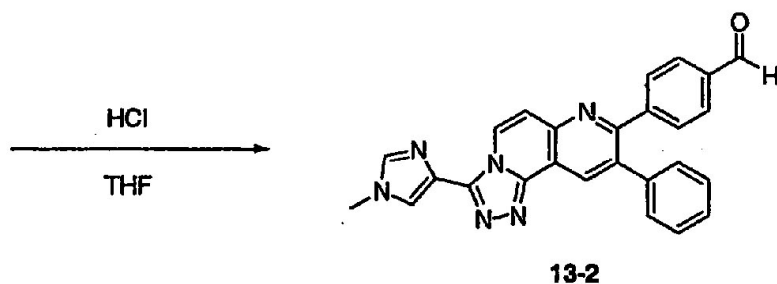
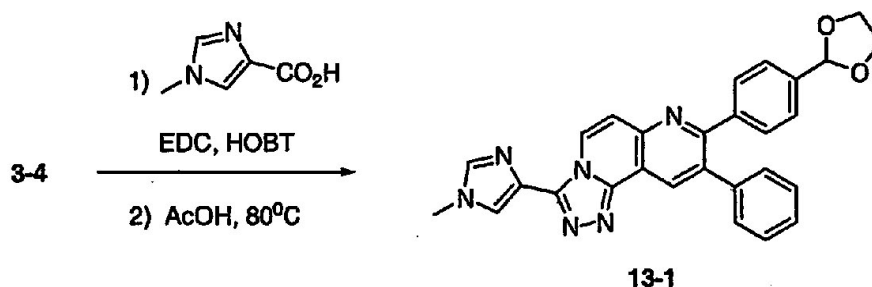
ESQUEMA 123-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (12-1)

50 A una solución agitada de **11-3** (0,23 g, 0,4 mmol), HOBT (0,06 g, 0,45 mmol) y ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0,06g, 0,45 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se añadió DIEA (0,13 ml, 0,8 mmol) y después EDC (0,09 g, 0,5 mmol). La solución se calentó en el reactor de microondas durante 15 minutos a 80 °C. La solución se trató después con 0,2 ml de ácido acético y se calentó a 80 °C en el reactor de microondas durante 20 minutos. Después

de enfriar a temperatura ambiente, la solución se hizo pasar a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, dando **12-1** como un sólido. Masa (M+1) calculada: 632,2742; observada: 632,274

ESQUEMA 13

5



3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**13-3**)

10

8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**13-1**)

15

A una solución agitada de **3-4** (5 g, 13 mmol), HOBT (1,9 g, 14,3 mmol), y ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (2 g, 15,6 mmol) en DMF anhidro (100 ml) se añadió EDC (2,7 g, 14,3 mmol). La solución se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La solución se trató después con 24 ml de ácido acético y se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió un volumen igual de agua y la suspensión resultante se filtró y se lavó con cantidades copiosas de agua. El sólido recogido se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces proporcionando **13-1** como un sólido canela. Masa (M+1) calculada: 475,1877; observada: 475,1871

20

4-[3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzaldehído (**13-2**)

25

A una solución agitada de **13-1** (2 g, 4,2 mmol) en THF (32 ml) se añadió HCl 1 N (32 ml). Una suspensión desarrollada como la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó después con 100 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La suspensión se filtró y se lavó con agua. El sólido recogido se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces proporcionando **13-2** como un sólido canela. Masa (M+1) calculada: 431,1615; observada: 431,1616

3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (13-3)

- 5 A una solución agitada de **13-2** (0,5 g, 1,2 mmol) y **8-5** (0,34 g, 1,3 mmol) en NMP (10 ml) se añadió trietilamina (0,33 ml, 2,3 mmol) y después ácido acético (0,13 ml, 2,3 mmol). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,3 g, 1,3 mmol) en porciones. Después de agitar durante 6 horas, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, dando **13-3** como un sólido. Masa (M+1) calculada: 644,2993; observada: 644,2988
- 10 La tabla siguiente (Tabla 4) contiene compuestos preparados usando los procedimientos del Esquema 13, sustituyendo la amina apropiada por **8-5**. Los compuestos **13-4** - **13-7**, **13-10** - **13-19** y **13-21** se aislaron como la sal de HCl. Los compuestos **13-8** y **13-9** se aislaron como sales de TFA.

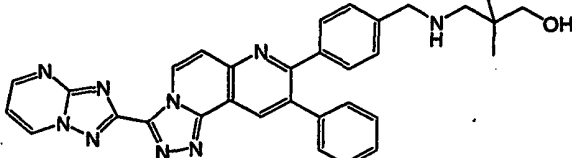
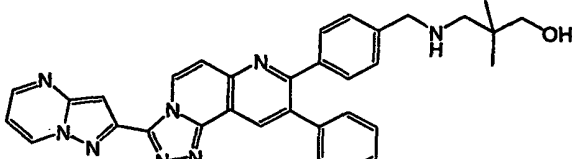
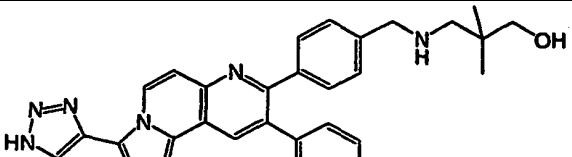
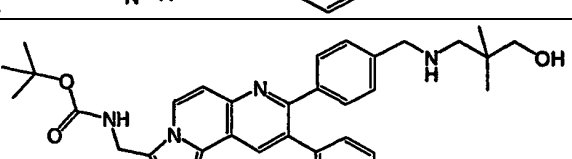
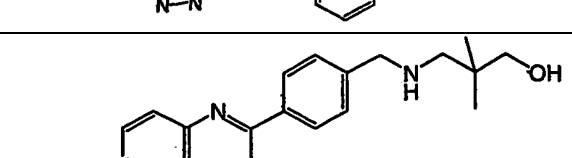
Tabla 4

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
13-4		3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	645,2946
13-5		N-[2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil}amina	540,2609
13-6		N ¹ -(2-hidroxifenil)-N ³ -{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil}-beta-alaninamida	595,2564
13-7		1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil}piperidina-4-carboxamida	543,2611
13-8		5-[(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil)amino]metil]-piridin-2-ol	539,2302
13-9		N ¹ ,N ¹ ,2,2-tetrametil-N ³ -{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil}propano-1,3-diamina	545,3125

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
13-10		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina	Calculada: 452,2659 Observada: 452,2655
13-11		2-fluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina	Calculada: 442,2038 Observada: 442,2021
13-12		2,2-difluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina	Calculada: 460,1944 Observada: 460,1926
13-13		2,3-dihidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina	Calculada: 440,2081 Observada: 440,2076
13-14		4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]ciclohexanamina	Calculada: 464,2445 Observada: 464,2448
13-15		4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]ciclohexanamina	Calculada: 464,2445 Observada: 464,2438
13-16		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propan-1-amina	Calculada: 518,2663 Observada: 518,2663

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
13-17		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]-pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]propan-1-amina	Calculada: 556,2568 Observada: 556,2570
13-18		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-pirazo[1,5-a]-pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]propan-1-amina	Calculada: 555,2616 Observada: 555,2575
13-19		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}propan-1-amina	Calculada: 505,2459 Observada: 505,2453
13-20		{[8-(4-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)metil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo	Calculada: 567,3018 Observada: 567,3015
13-21		N-[4-[3-(amoniometil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-amina	Calculada: 467,2554 Observada: 467,2553

Compuesto 13-4

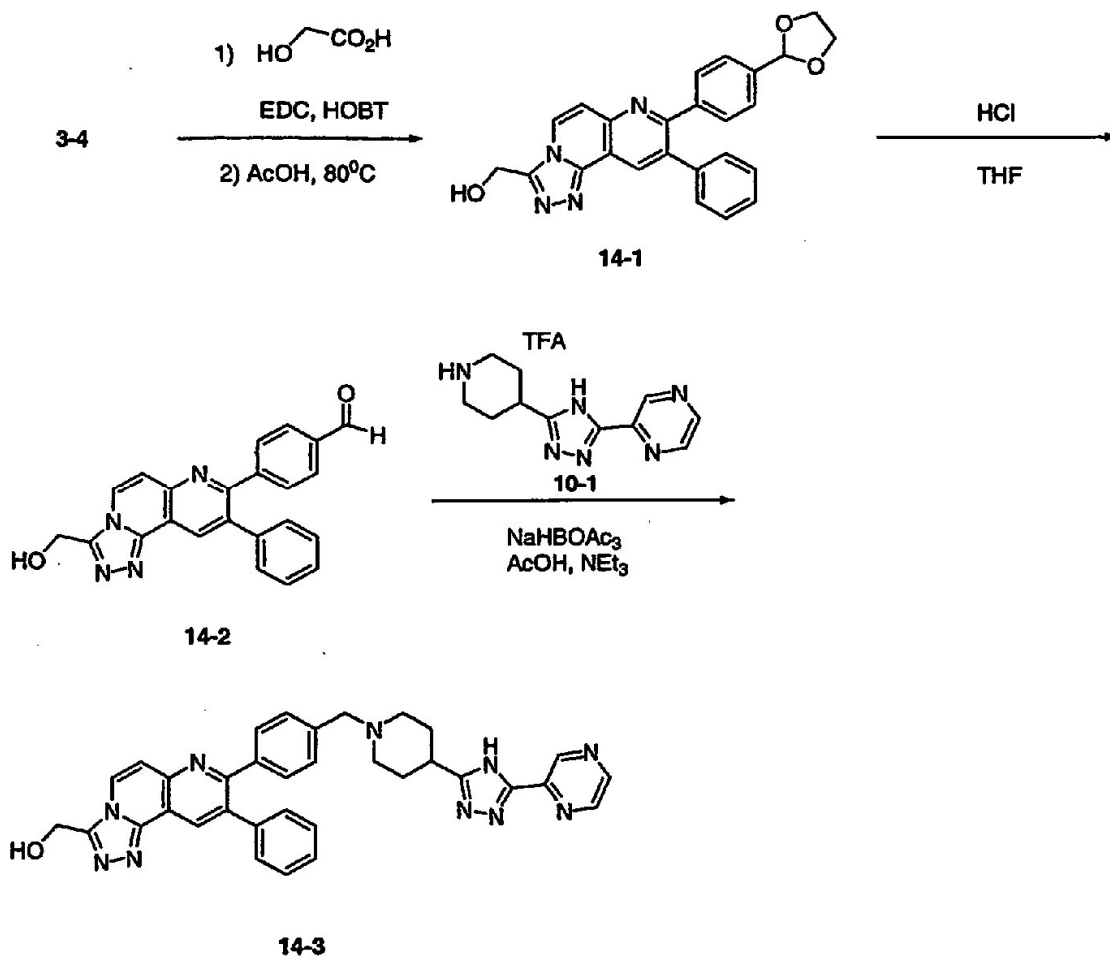
5

3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-([4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil)fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (13-4)

10 A una solución agitada de **13-2** (1,5 g, 3,5 mmol) y 10-1 (1,4 g, 4,0 mmol) en NMP (30 ml) se añadió trietilamina (1 ml, 7 mmol) y después ácido acético (0,4 ml, 7 mmol). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,9 g, 4,2 mmol) en porciones. Después de agitar durante 6 horas, se añadió solución saturada de NaHCO₃ hasta que el pH fue superior a 7. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces y se purificó usando cromatografía ultrarrápida de fase normal (gradiente: 100 % de CHCl₃ a 10 % de MeOH en CHCl₃ durante 40 min), proporcionando

15 **13-4** como un sólido blanco. Masa (M+1) calculada: 645,2946; observada: 645,2946

ESQUEMA 14



[9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (14-3)

5

{8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (14-1)

A una solución agitada de **3-4** (5 g, 13 mmol), HOBT (1,9 g, 14,3 mmol) y ácido glicólico (1,2 g, 15,6 mmol) en DMF anhidro (100 ml) se añadió EDC (2,7 g, 14,3 mmol). La solución se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La solución se trató después con 5 ml de ácido acético glacial y se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ (ac), agua, y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **14-1** como un sólido rojo. CL/EM (M+1) calculada: 425,5; observada: 425,6

4-[3-(Hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il] benzaldehído (14-2)

A una suspensión de **14-1** (2,1g, 4,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió HCl 1 N (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **14-2** como un sólido rojo. Masa (M+1) calculada: 381,1346; observada: 381,1346.

[9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (14-3)

A una solución agitada de **14-2** (0,05 g, 0,1 mmol) y **10-1** (0,05 g, 0,15 mmol) en NMP (1 ml) se añadió trietilamina (0,04 ml, 0,26 mmol) y después ácido acético (0,01 ml, 0,26 mmol). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,03 g, 0,2 mmol). Después de agitar durante 6 horas, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, dando **14-3** como un sólido. Masa (M+1) calculada: 595,2677; observada: 595,2679

30

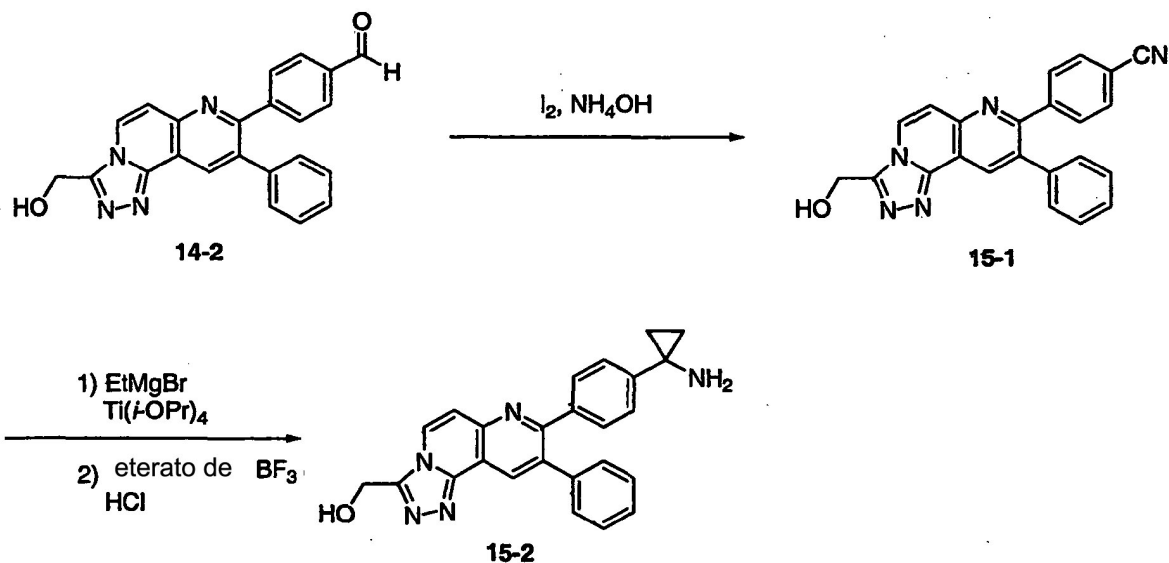
La tabla siguiente (Tabla 5) contiene compuestos preparados usando los procedimientos del Esquema 14, sustituyendo la amina apropiada por **10-1**. Los compuestos **14-4**, **14-5**, **14-7** y **14-8** se aislaron como la sal de HCl. El compuesto **14-6** se aisló como una sal de TFA.

5

Tabla 5

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
14-4		N ³ -{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil}-N ¹ -(2-hidroxifenil)-betaalaninamida	545,2293
14-5		(8-{4-[(ciclohexilamino)-metil]-fenil}-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)metanol	464,2435
14-6		N ³ -{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil}-N ¹ -(4-hidroxifenil)-betaalaninamida	545,2296
14-7		[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-metanol	EMBR (M+1) =594,2
14-8		1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo [3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencil}piperidina-4-carboxamida	493,2344

ESQUEMA 15



5 {8-[4-(1-Aminociclopropil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanol (15-2)

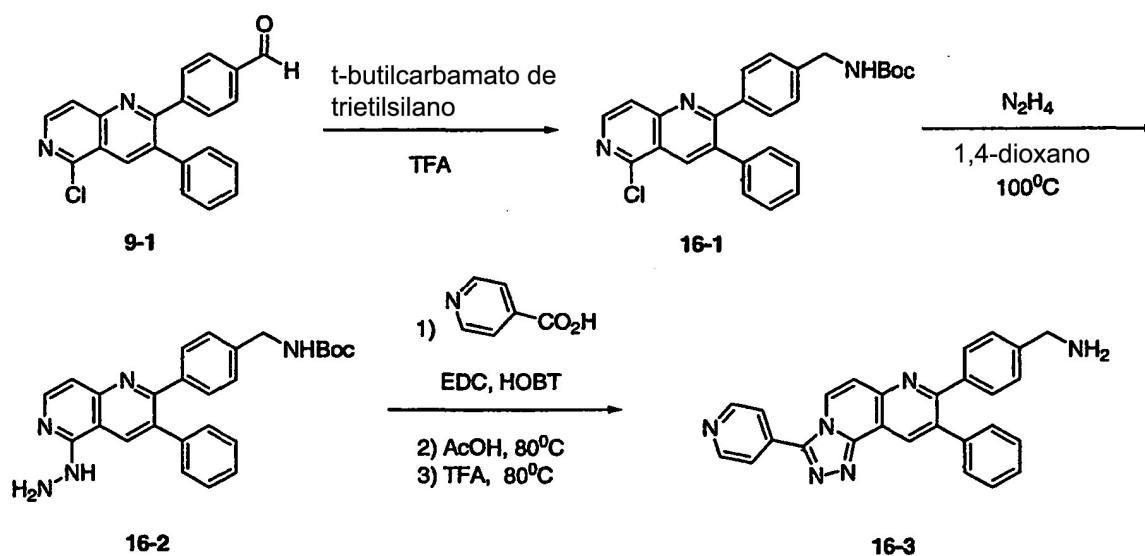
4-[3-(Hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-benzaldehído (15-1)

10 A una suspensión agitada de **14-2** (0,4 g, 1,1 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadieron 3 ml de NH_4OH concentrado. La solución se trató después con yodo (0,4 g, 1,6 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se desactivó con solución de tiosulfato de sodio saturada (20 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando **15-1** como un sólido canela. Masa (M+1) calculada: 378,135; observada: 378,1345

15 {8-[4-(1-Aminociclopropil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanol (15-2)

20 Se añadió bromuro de etilmagnesio en dietiléter (0,4 ml, 1,2 mmol, 3 M) a $-70\text{ }^\circ C$ a una solución de **15-1** (0,1 g, 0,3 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,17 g, 0,6 mmol) en THF anhidro (7 ml). Después de 10 minutos, el baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se añadió más bromuro de etilmagnesio en dietiléter (0,18 ml, 0,5 mmol, 3 M) y la reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ C$ en un baño de hielo y se trató con eterato de trifluoruro de boro (0,18 g, 1,2 mmol). La reacción se agitó a $0\text{ }^\circ C$ durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con HCl 1 N y después se agitó durante 3 horas. La solución se basificó con NaOH 1 M, se extrajo con cloroformo, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se recogió en metanol y se purificó usando HPLC de fase inversa de C18, dando **15-2** como un sólido. CL/EM (M+1) calculada: 408,4; observada: 408,0

ESQUEMA 16



5 1-[4-(9-Fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-3):

4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)encilcarbamato de terc-butilo (16-1)

10 A una solución agitada de **9-1** (7 g, 20,2 mmol) y carbamato de t-butilo (2,6 g, 22,3 mmol) en acetonitrilo seco (35 ml) se añadió trietilsilano (29,1 ml, 182 mmol) y después ácido trifluoroacético (6 ml, 81 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la solución se vertió en NaHCO_3 acuoso y se extrajo en acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó después con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía ultrarrápida en sílice. CL/EM (M+1) calculada: 446,9; observada: 446,1

15

4-(5-Hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)encilcarbamato de terc-butilo (16-2)

20 A una solución agitada de **16-1** (6,8 g, 15,2 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) se añadió hidrazina (10,8 ml, 343 mmol). La solución se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 5 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo bruto se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución de NaHCO_3 acuosa y después con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **16-2** como un sólido naranja. CL/EM (M+1) calculada: 442,5; observada: 442,2

25

1-[4-(9-Fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-3)

30 A una solución agitada de **16-2** (0,08 g, 0,2 mmol), HOBT (0,03 g, 0,2 mmol) y ácido isonicotínico (0,02 g, 0,2 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió DIEA (0,08 ml, 0,5 mmol) y después EDC (0,04 g, 0,2 mmol). La solución se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 12 minutos. La solución se trató después con 0,5 ml de ácido acético y se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, los compuestos volátiles se evaporaron al vacío y la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, dando **16-3** como un sólido. Masa (M+1) calculada: 429,1822; observada: 429,1811

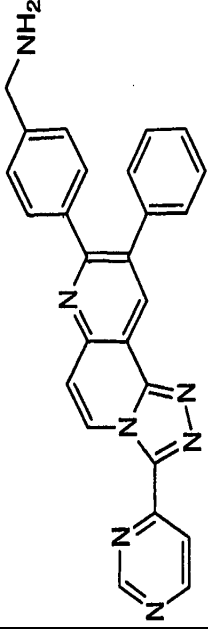
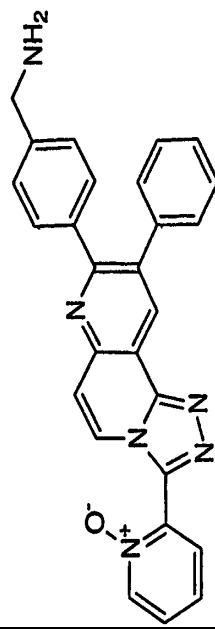
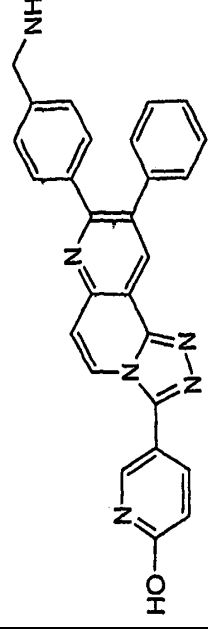
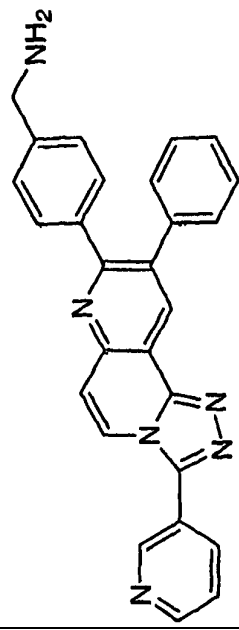
35

La tabla siguiente (Tabla 6) contiene compuestos preparados usando los procedimientos del Esquema 16, sustituyendo el ácido carboxílico apropiado por ácido isonicotínico:

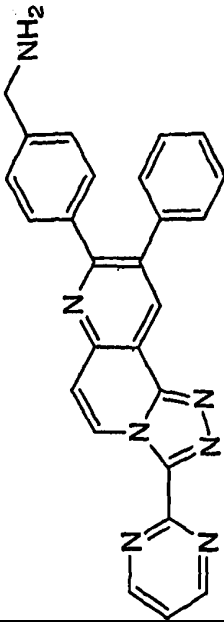
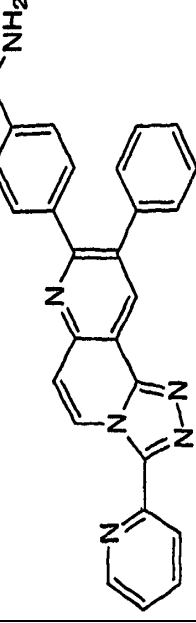
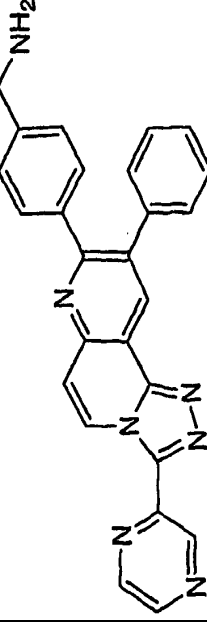
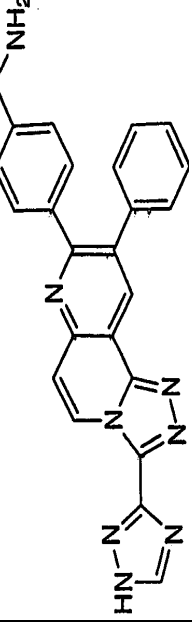
Tabla 6

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-4		1-{4-[3-(1-oxidopiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}-metanamina; aislada como la sal de HCl	445, 1772
16-5		1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metanamina; aislada como la sal de HCl	428, 1865
16-6		1-{4-[3-(4-fluorofenil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}-metanamina; aislada como la sal de HCl	446, 177
16-7		4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}benzonitrilo; aislada como la sal de HCl	453, 182

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-8		4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benclamina; aislada como la sal de HCl	430, 1774
16-9		1-[4-[3-(1-oxidopiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]metanamina; aislada como la sal de HCl	445, 174
16-10		5-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)iridina-2-ol; aislada como la sal de HCl	445, 1771
16-11		1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metanamina; aislada como la sal de HCl	429, 1846

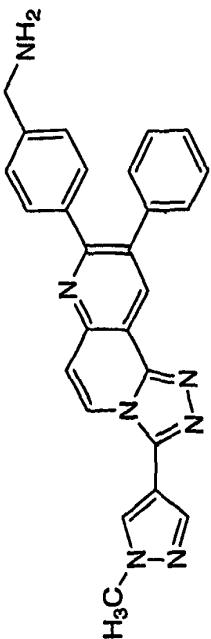
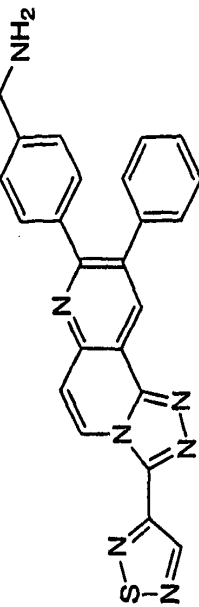
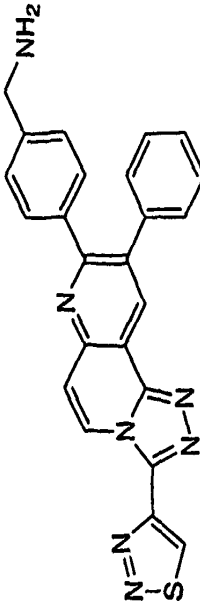
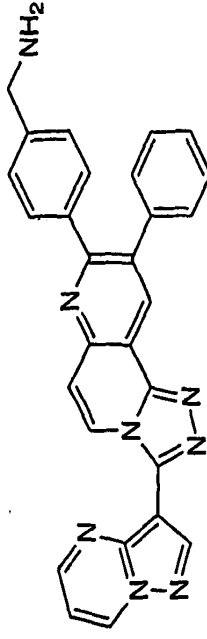
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-12		4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzilamina; aislada como la sal de HCl	430, 177
16-13		1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metanamina; aislada como la sal de TFA	EMBR (M+1)=429, 1
16-14		1-[4-(9-fenil-3-pirazin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metanamina; aislada como la sal de HCl	430, 1775
16-15		1-[4-(9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metanamina; aislada como la sal de HCl	419, 1727

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-16		1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	470, 1824
16-17		1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	418, 1764
16-18		1-{4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	432, 193
16-19		1-{4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	433, 182

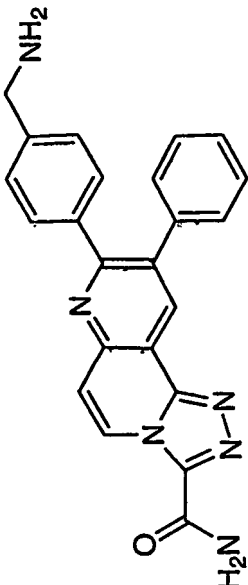
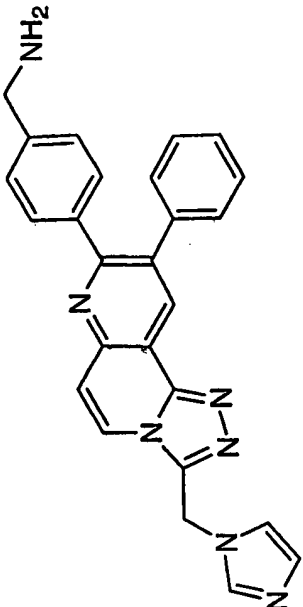
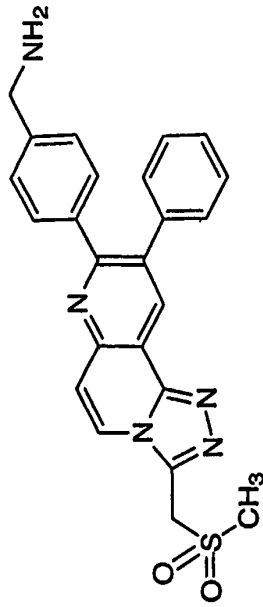
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-20		1-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	432, 193
16-21		1-{4-[9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	436, 1341
16-22		1-{4-[9-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	436, 1333
16-23		1-{4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	469, 1882

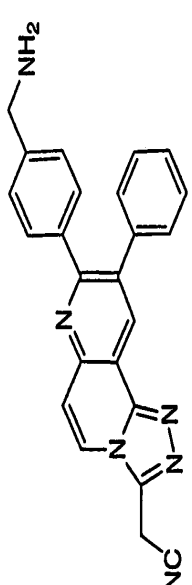
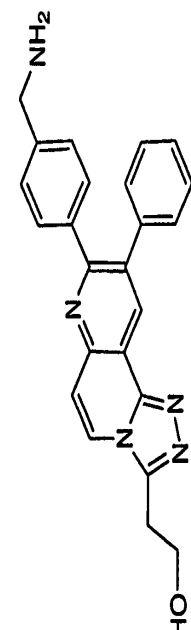
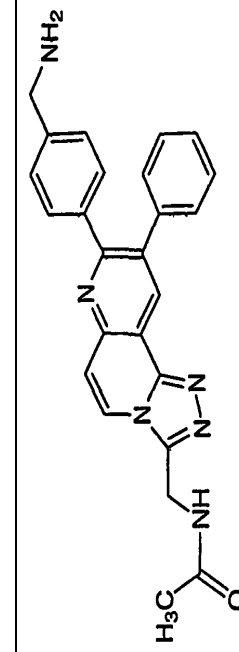
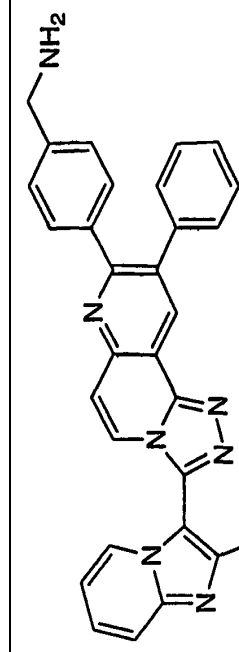
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-24		{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil]-1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanamina; aislada como la sal de HCl	381, 1817
16-25		{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil]-1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanói; aislado como la sal de HCl	382, 1657
16-26		1-(4-[9-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]metanamina; aislada como la sal de HCl	434, 1584
16-27		1-(4-[9-fenil-3-(1H-tetraazol-1-ilmetil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]metanamina; aislada como la sal de HCl	434, 1831

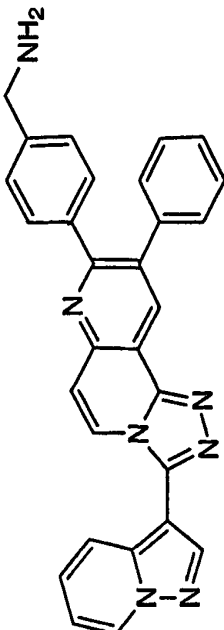
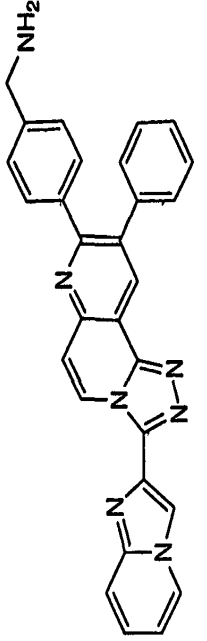
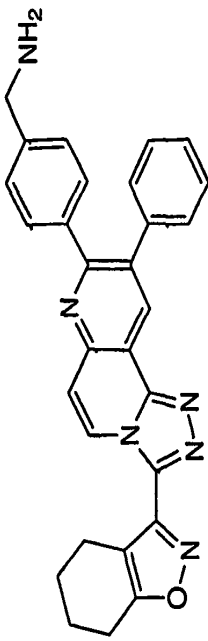
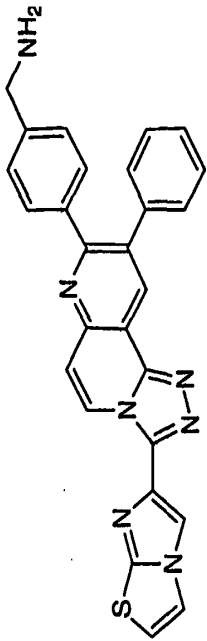
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-28		8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina-3-carboxamida; aislada como la sal de HCl	EMBR (M+1)=395,2
16-29		1-{4-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	432, 1931
16-30		1-(4-[3-[(metilsulfonil)metil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil)metanamina; aislada como la sal de HCl	444, 1488

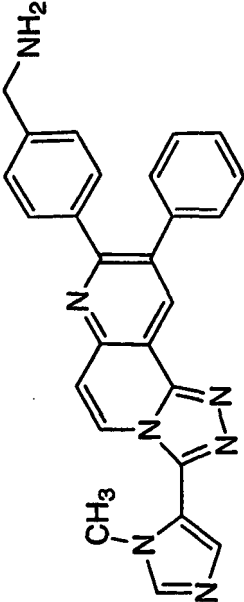
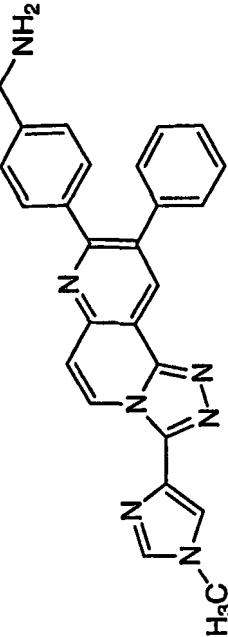
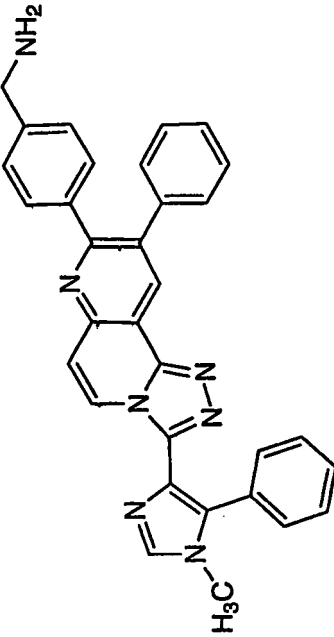
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-31		{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}acetónitrilo; aislado como la sal de HCl	391, 166
16-32		2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}etanol; aislado como la sal de HCl	396, 1819
16-33		N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)acetamida; aislada como la sal de HCl	423, 1925
16-34		4-[3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina	EMBR (M+1)=482,2

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H) EMBR (M+1)=468,1
16-35		1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metanamina	EMBR (M+1)=468,1
16-36		1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-6-il)fenil]-metanamina; aislada como la base libre y la sal de HCl	468, 1923
16-37		1-[4-(9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1,2-bencisoxazol-3-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-metanamina	EMBR (M+1)=456,2 [M-NH2]-
16-38		1-[4-(3-imidazo[2,1-b]-[1,3]-triazolo-6-il-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metanamina; aislada como la base libre y la sal de HCl	474, 1474

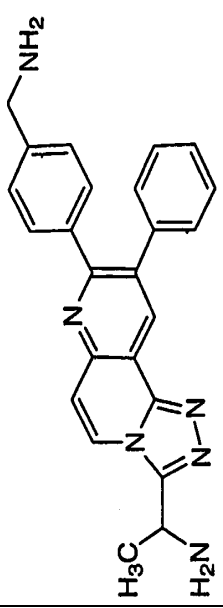
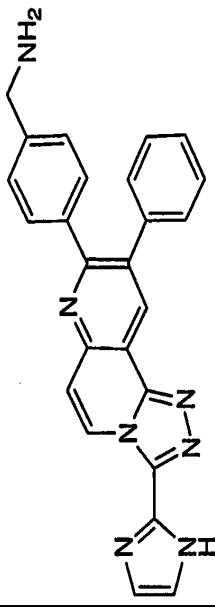
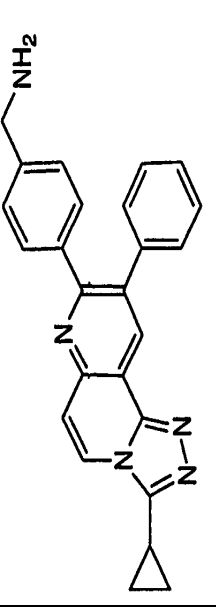
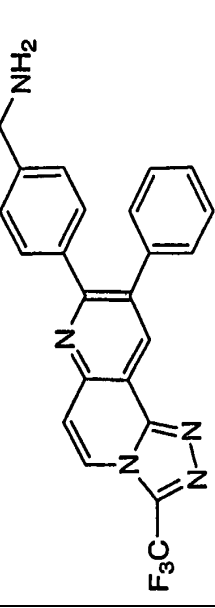
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-39		1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina	EMBR (M+1)=415,1 [M-NH2]-
16-40		1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la base libre y la sal de HCl	EMBR (M+1)=432,1
16-41		4-[3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como la sal de TFA	508,2232

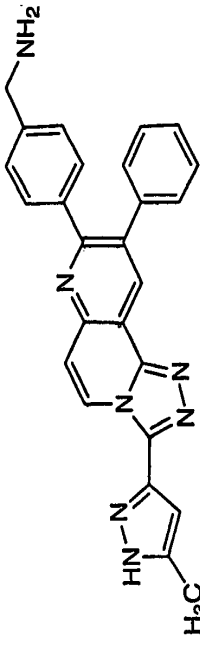
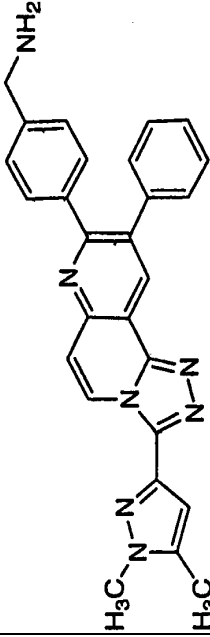
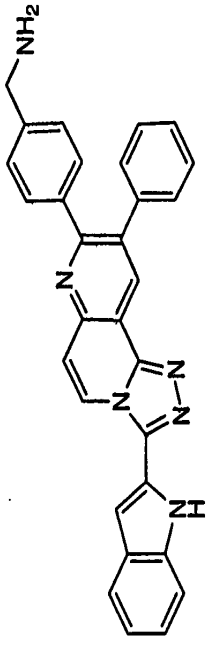
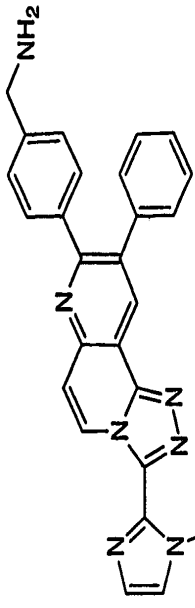
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-42		1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	488,189
16-43		1-{4-[3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil]-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	460,2245
16-44		1-{4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]-pirazol-3-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	458,2067
16-45		1-{4-[9-fenil-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	421,2137

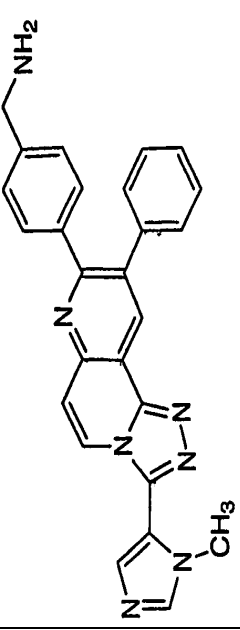
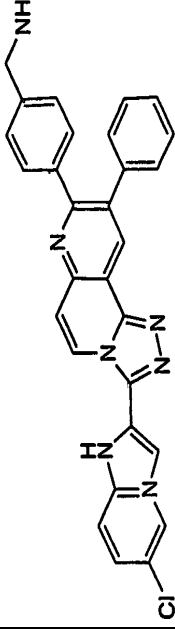
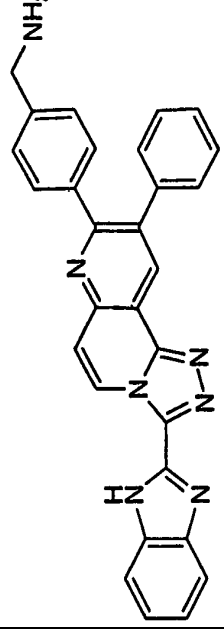
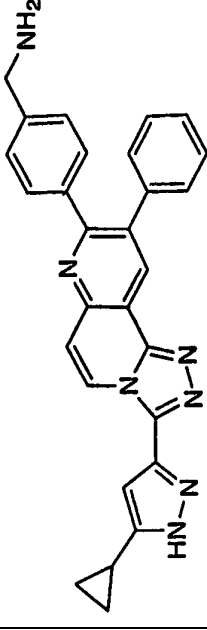
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-46		4-[3-(1-aminoetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como la sal de HCl	395, 1962
16-47		1-(4-[3-(1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]metanamina; aislada como la sal de HCl	418, 1774
16-48		1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metanamina; aislada como la sal de TFA	392, 1866
16-49		1-(4-[9-fenil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]metanamina; aislada como la sal de TFA	420, 1423

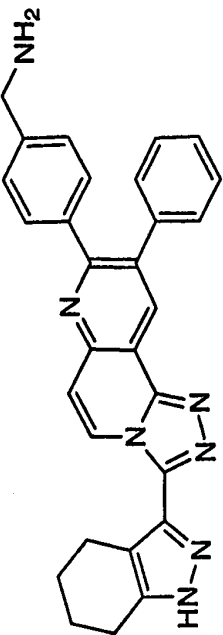
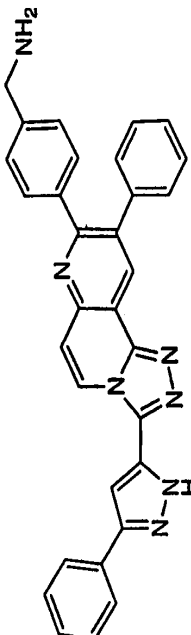
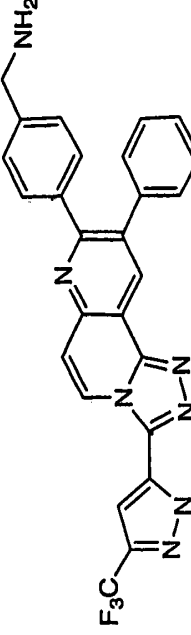
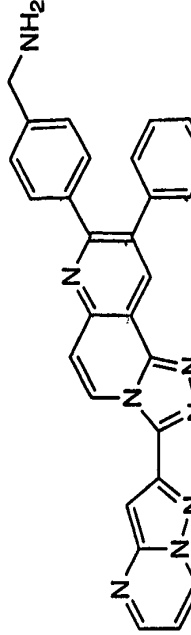
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-50		1-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	432, 1924
16-51		1-{4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	446, 2077
16-52		4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como la sal de TFA	467, 1968
16-53		1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	432, 1921

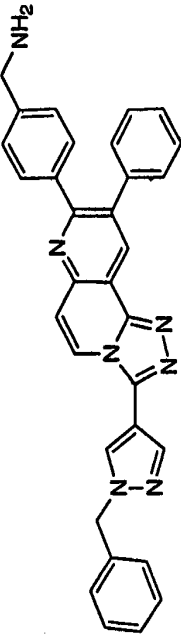
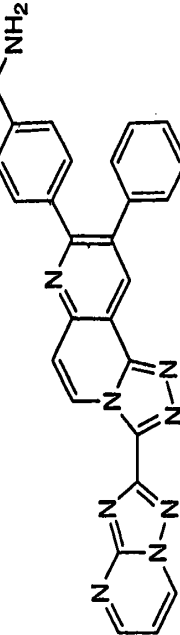
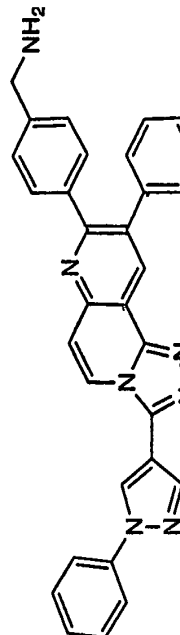
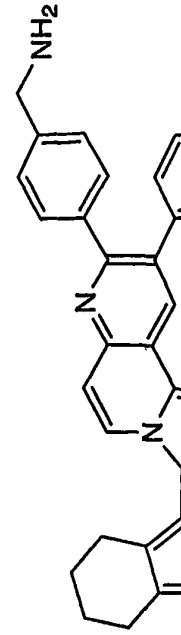
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-54		1-{4-[3-(3-metil-2H-3lambdab ⁵ -imidazol-4-il)-9-fenil]1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	EMBR (M+1)=432,1
16-55		4-[3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-9-fenil]1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como la sal de TFA	EMBR (M+1)=502,1
16-56		1-{4-[3-(1H-bencilimidazol-2-il)-9-fenil]1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	468, 1921
16-57		4-[3-(5-ciclopropil-4H-pirazol-3-il)-9-fenil]1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como la sal de TFA	458, 2087

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-58		1-(4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil)metanamina; aislada como la sal de TFA	472,2244
16-59		4-[9-fenil-3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como la sal de TFA	494,2085
16-60		1-(4-[9-fenil-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil)metanamina; aislada como la sal de TFA	486,1643
16-61		1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]-pirimidin 2-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil)metanamina; aislada como la sal de TFA	469,1881

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-62		1-{4-[3-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	508, 2235
16-63		1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]-pirimidin-2-il)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina; aislada como la sal de TFA	470, 1834
16-64		4-[9-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como la sal de TFA	508, 494, 2085
16-65		1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotien-1-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de TFA	488, 1901

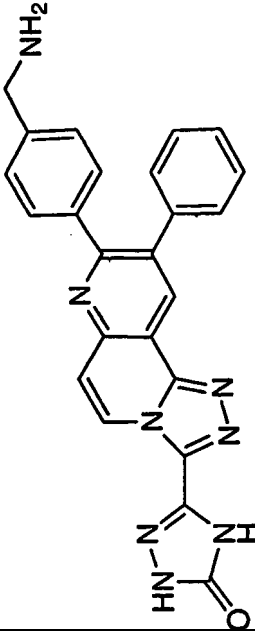
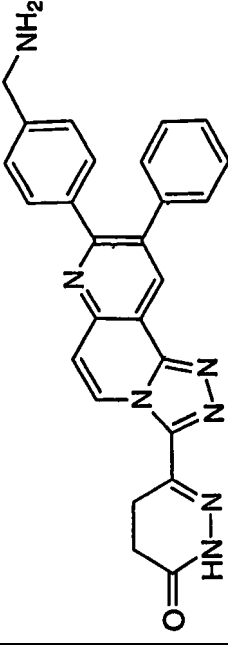
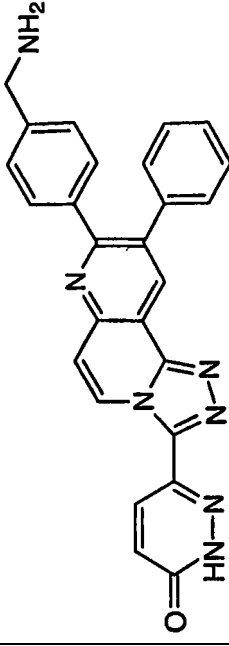
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-66		1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	472, 2231
16-67		2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}propan-2-amina; aislada como la sal de HCl	409, 2126
16-68		1-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}etane-1,2-diol; aislada como la sal de TFA	412, 1761
16-69		4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}imidazolidin-2-ona; aislada como la sal de TFA	436, 1873

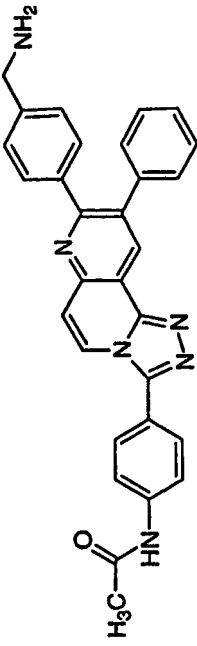
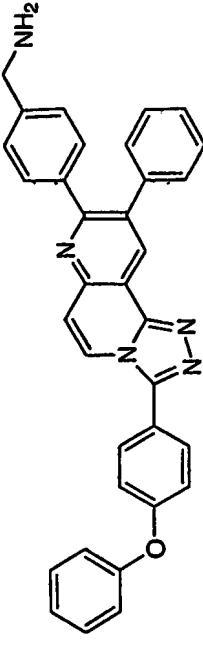
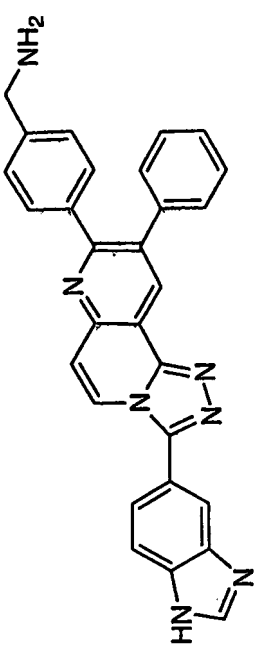
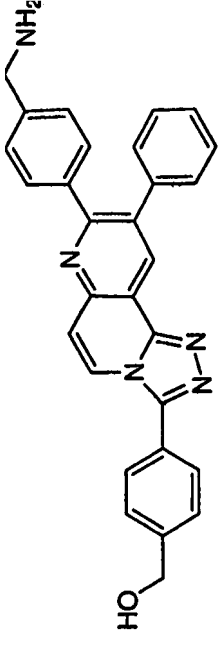
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-70		(2R)-2-amino-2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil]-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]etanol; aislada como la sal de TFA	411, 1921
16-71		(2R)-2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil]-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2-(metilamino)etanol; aislada como la sal de TFA	425, 2077
16-72		1-[4-[3-(5-etilisoxazol-3-il)-9-fenil]-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]metanamina; aislada como la sal de HCl	447, 1913

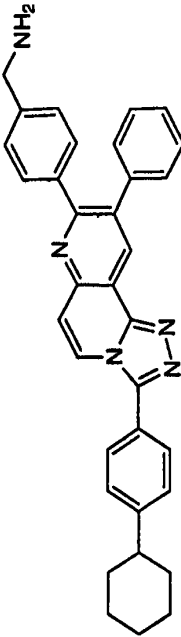
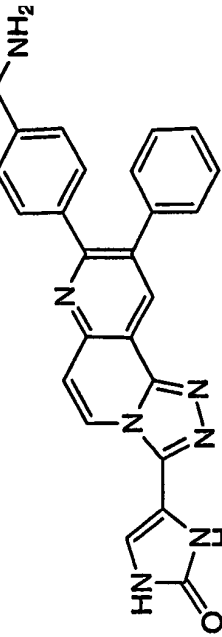
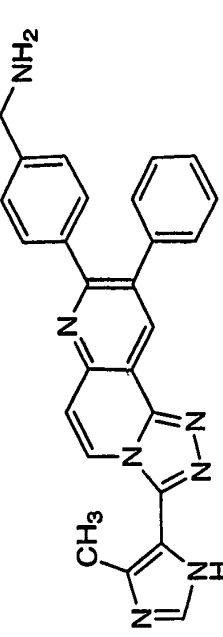
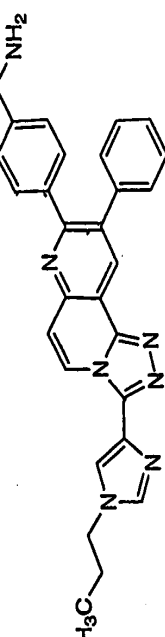
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-73		5-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona; aislada como la sal de HCl	EMBR (M+1)=435,2
16-74		6-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona; aislada como la sal de HCl	EMBR (M+1)=431,2 [M-NH2]-
16-75		6-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona; aislada como la sal de HCl	EMBR (M+1)=429,1 [M-NH2]-

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-76		N-{4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenil}acetamida; aislada como la sal de HCl	485, 2074
16-77		1-{4-[3-(4-fenoxifenil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	520, 2136
16-78		1-{4-[3-(1H-bencimidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	468, 1927
16-79		{4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenil}metanol; aislada como la sal de HCl	458, 1963

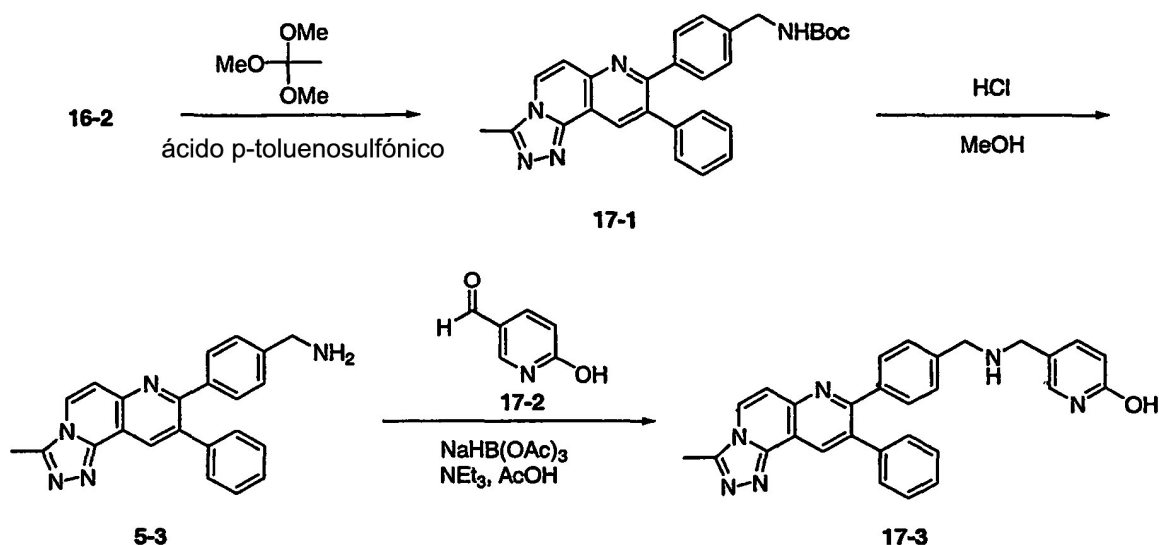
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-80		4-[3-(4-ciclohexilfenil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como sal de HCl	510,2634
16-81		4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona; aislada como sal de HCl	434,1719
16-82		1-{4-[3-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	432,1921
16-83		4-[9-fenil-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina; aislada como la sal de HCl	460,2231

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
16-84		1-{4-[3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	460, 2231
16-85		1-{4-[3-(1-butil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; aislada como la sal de HCl	474, 2387
16-86		1-[4-(3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina; aislada como la sal de HCl	469, 1867

ESQUEMA 17



5 5-([4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino)metil)piridin-2-ol (17-3)

4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encilcarbamato de terc-butilo (17-1)

10 A una solución agitada de **16-2** (5 g, 11,3 mmol) en 20 ml de tolueno:metanol 3:1 se añadió ortoacetato de trimetilo (1,8 g, 15,3 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,1 g, 0,6 mmol). La reacción se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 35 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida de fase normal, proporcionando **17-1** como un sólido. CL/EM (M+1) calculada: 466,6; observada: 466,2

15 1-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil] metanamina (5-3)

20 Se borboteó HCl (ac.) a través de metanol (75 ml) durante 5 min. A esta solución, se añadió **17-1** (7,5 g, 16 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de eliminar el disolvente al vacío, el sólido resultante se trituró durante 30 minutos con una solución de acetato de etilo y metanol 10:1, respectivamente. La suspensión se filtró y se secó, proporcionando **5-3** como la sal de HCl. Masa (M+1) calculada: 366,1713; observada: 366,1694

6-Hidroxinicotinaldehído (17-2)

25 Una solución agitada de 6-metoxi-3-piridinacarboxaldehído (0,45 g, 3,3 mmol) en HCl 3N (10 ml) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, se desarrollaron cristales similares a agujas. Los cristales se recogieron por filtración, proporcionando **17-2**. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 9,64 (s, 1H), δ 8,17-8,16 (m, 1H), δ 7,96-7,94 (m, 1H), δ 6,58 (d, 1H).

30 5-([4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino)metil)piridin-2-ol (17-3)

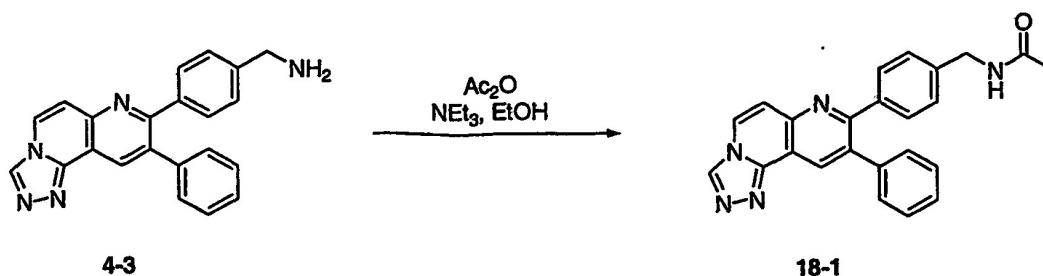
35 A una solución agitada de **5-3** (0,1g, 0,3 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en NMR (1 ml) se añadió **17-2** (0,03 g, 0,3 mmol) y ácido acético (0,03 ml, 0,5 mmol) y después triacetoxiborohidruro de sodio (0,12 g, 0,5 mmol). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, proporcionando **17-3** como la sal de HCl. Masa (M+1) calculada: 473,2085; observada: 473,2092.

40 La tabla siguiente (Tabla 7) contiene compuestos preparados usando los procedimientos del Esquema 17, sustituyendo el aldehído por **17-2**. Los compuestos **17-4** y **17-5** se aislaron como la sal de HCl. Los compuestos **17-6** y **17-7** se aislaron como sales de TFA.

Tabla 7

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
17-4		1-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiidin-8-il)bencil]-metanamina	487,2237
17-5		N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiidin-8-il)bencil]-amina	EMBR (M+1) =488,1
17-6		1-[4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiidin-8-il)fenil]-metanamina	EMBR (M+1) =380,2
17-7		1-[4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiidin-8-il)fenil]-metanamina	394,2023

ESQUEMA 18

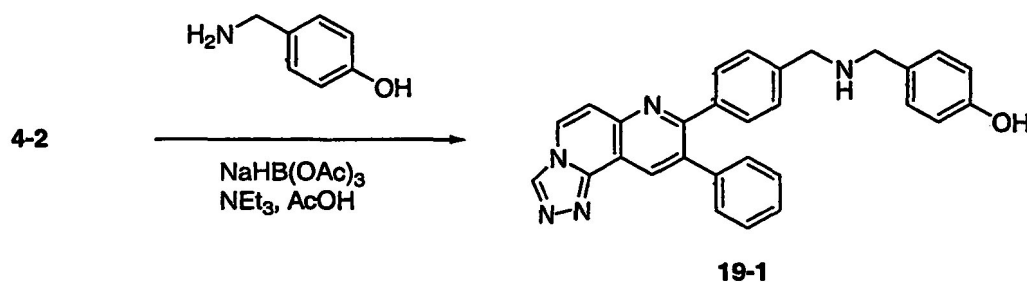


5

N-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiidin-8-il)bencil]acetamida (18-1):

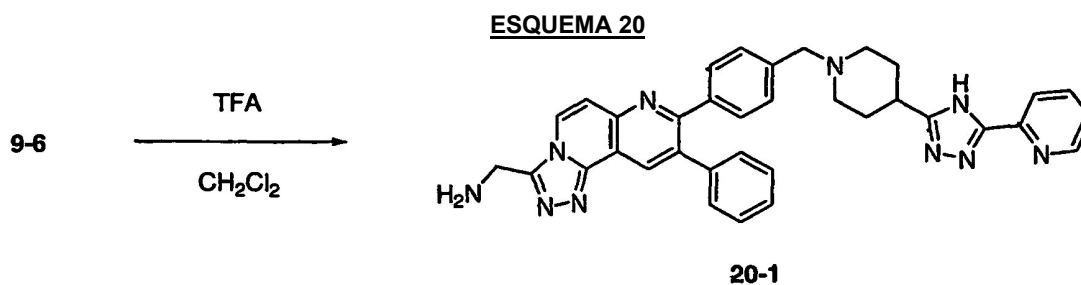
A una solución de 4-3 (0,02 g, 0,06 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,2 mmol) en etanol absoluto (0,5 ml) se añadió anhídrido acético (0,02 ml, 0,2 mmol). La reacción se completó después de 10 minutos y se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa de C18, dando 18-1 como un sólido. CL/EM (M+1) calculada: 394,5; observada: 394,2

ESQUEMA 19



4-({[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino}metil)fenol (**19-1**)

- 5 A una solución agitada de **4-2** (0,05 g, 0,14 mmol) y 4-(aminometil)fenol (0,04, 0,35 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió ácido acético (0,04 ml, 0,7 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,06 g, 0,3 mmol). Después de agitar durante toda una noche, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, dando **19-1** como un sólido. CL/EM (M+1) calculada: 458,5; observada: 458,3.

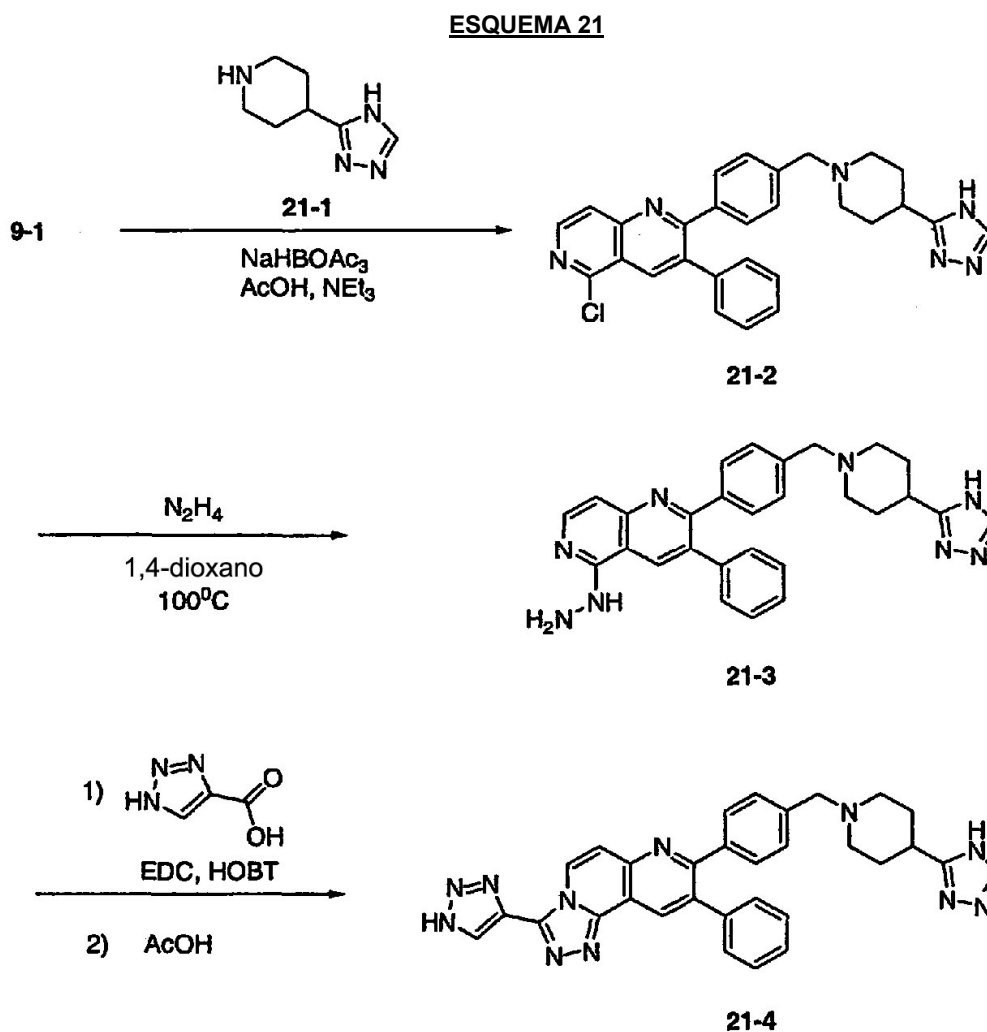


10

1-[9-Fenil-8-(4-({[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanamina (**20-1**);

- 15 Una solución de **9-6** (0,03 g, 0,04 mmol) en TFA al 30 % en diclorometano (1 ml, 30 % en volumen) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo bruto se recogió en metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, dando **20-1** como un sólido. Masa (M+1) calculada: 593,2884; observada: 593,2867.

20



9-Fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]1,6-naftiridina (21-4)5 4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidina (21-1)

A una solución de 4-cianopiperidina-1-carboxilato de bencilo (20 g, 82 mmol) en metanol (150 ml) se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 5,6 ml, 25 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió una solución de hidrazida fórmica (4,9 g, 82 mmol) en metanol (20 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas, momento en el que se añadieron metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 5,6 ml, 25 mmol) e hidrazida fórmica (4,9 g, 82 mmol). Después de 72 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se desactivó con ácido acético (3,0 ml, 49 mmol) y se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con IPA/DCM 1-35 %. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío dando 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo como un sólido. EM (M+H⁺): 287,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,24 (s ancho, 2H), 3,06-2,98 (m, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H).

A una solución de 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (7,3 g, 25 mmol) en etanol (100 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (500 mg) y el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La reacción se filtró y se concentró, dando **21-1** como un sólido. EM (M+H⁺): 153,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (s, 1H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H).

25 5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (21-2)

A una solución agitada de **9-1** (0,25 g, 0,73 mmol) y **21-1** (0,13 g, 0,87 mmol) en NMP (5 ml) se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) y después ácido acético (0,082 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda una noche, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,18 g, 0,87 mmol). Una vez completada, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado, después con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío proporcionando **21-2**. CL/EM (M+1) calculada: 482,0; observada: 482,2

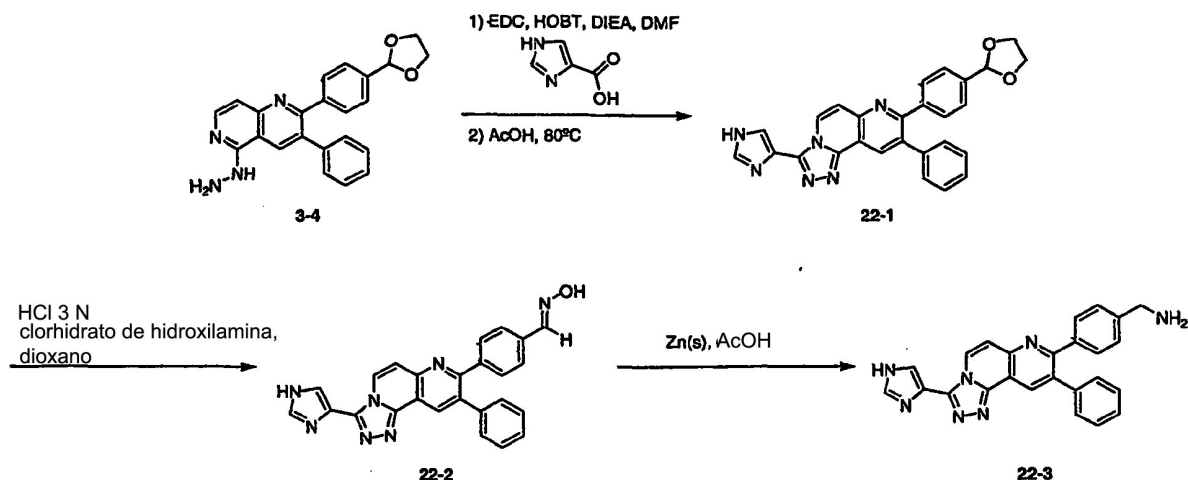
35 5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (21-3)

A una solución agitada de **21-2** (0,4 g, 0,8 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) se añadió hidrazina (0,45 ml, 14,5 mmol). La solución se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y se secó azeotrópicamente con tolueno tres veces proporcionando **21-3**. CL/EM (M+1) calculada: 477,6; observada: 477,3

40 9-Fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]1,6-naftiridina (21-4)

A una solución agitada de **21-3** (0,2 g, 0,36 mmol), HOBT (0,05 g, 0,4 mmol) y ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,05 g, 0,4 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se añadió DIEA (0,18 ml, 1,1 mmol) y después EDC (0,08 g, 0,4 mmol). La solución se calentó en el reactor de microondas durante 12 minutos a 80 °C. La solución se trató después con 0,5 ml de ácido acético y se calentó a 80 °C en el reactor de microondas durante 10 minutos adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se hizo pasar a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa de C18, proporcionando **21-4** como la sal de HCl. Masa (M+1) calculada: observada: CL/EM (M+1) calculada: 554,6; observada: 554,3.

ESQUEMA 22



5 1-{4-[3-(1H-Imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**22-3**)

8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (**22-1**)

10 A una solución **3-4** (0,2 g, 0,5 mmol), ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (0,06 g, 0,5 mmol), HOBT (0,06 g, 0,5 mmol) y DIEA (0,2 ml, 1,4 mmol) en DMF (2 ml) se añadió EDC (0,1g, 0,6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se calentó a 80 °C en el microondas durante 15 minutos. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en DMF (0,5 ml) y se trató con AcOH glacial (2,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 45 min. La reacción se desactivó después con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando **22-1** como un residuo marrón. EM calculada M+H: 461,5; hallada: 461,2.

Oxima de 4-[3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzaldehído (**22-2**)

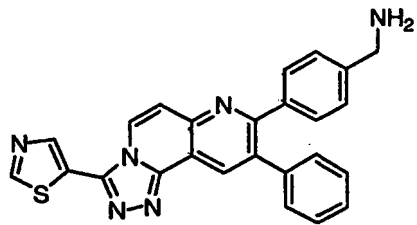
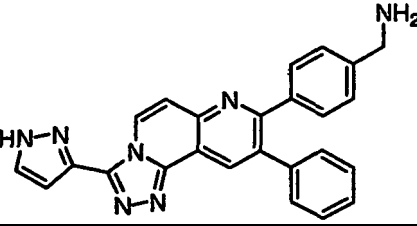
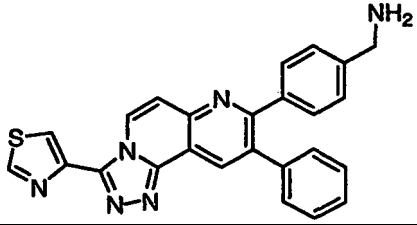
20 A una solución de **22-1** (0,8 g, 1,7 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió HCl 3 N (1,1 ml, 3,4 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 10 minutos la solución se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0,5 g, 6,9 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se desactivó con NaHCO₃(s) hasta pH = 8. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se recogió en agua, se filtró y se secó azeotrópicamente con tolueno, proporcionando **22-2** como un sólido. EM calculada M+H: 432,5; hallada: 432,2.

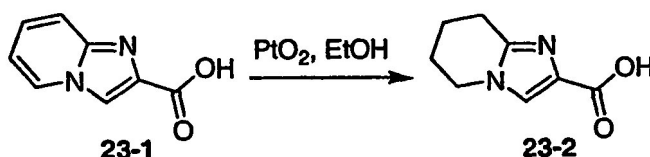
25 1-{4-[3-(1H-Imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**22-3**)

30 Una solución de **22-2** (0,06, 0,1 mmol) y Zn(s) (0,02 g, 0,3 mmol) en AcOH glacial seco se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron a la solución otros 4 equivalentes de Zn(s) (0,04 g, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional. Después de la filtración y la eliminación del disolvente, el residuo se recogió en MeOH y se trató con hidróxido de amonio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando **22-3** como un sólido. EM calculada M+H: 418,5, hallada 401,1 (M-NH₂)

35 La siguiente tabla (Tabla 8) contiene compuestos preparados usando los procedimientos del Esquema 22 sustituyendo el ácido apropiado por el ácido imidazol-4-carboxílico. Los compuestos de la Tabla 8 se aislaron como la sal de HCl.

Tabla 8

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
22-4		1-{4-[9-fenil-3-(3H-1lambda ⁴ ,3-tiazol-5-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina	437,1543
22-5		1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-4lambda ⁵ -[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina	418,1776
22-6		1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina	435,1385

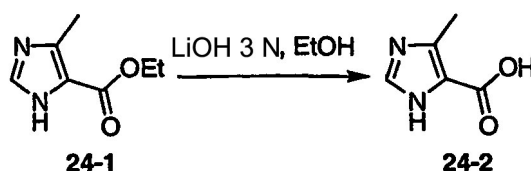
ESQUEMA 23

5

Ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (**23-2**)

10 A una solución de **23-1** (0,1 g, 0,7 mmol) en EtOH (15 ml) en un matraz seco se añadió Pt₂O (0,1g, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se dispuso en atmósfera de nitrógeno y se evacuó subsiguientemente. Esto se repitió 3 veces antes de disponer la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno. Después de 3 horas la mezcla de reacción se filtró a través de celite. Después de la eliminación de disolvente, se obtuvo el producto deseado **23-2** como un polvo blancuzco. EM calculada M+H: 167,2; hallada: 167,1.

15

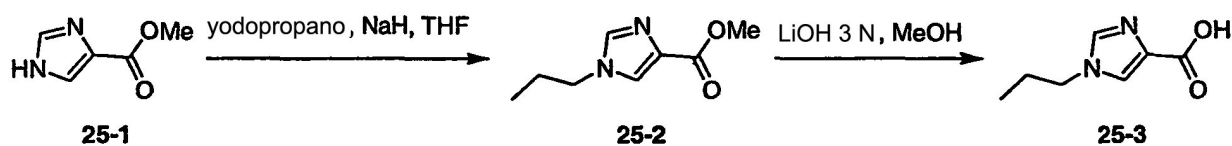
ESQUEMA 24

ácido 4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (**24-2**)

20 A una solución de **24-1** (0,5 g, 2,4 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió LiOH 3 N (2,2 ml, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. El calor se redujo a 40 °C y la mezcla se agitó durante toda una noche. La mezcla se calentó después a 80 °C durante unas 5,5 horas adicionales. La reacción se neutralizó con HCl 12 N y se concentró al vacío. El residuo se secó azeotrópicamente con tolueno, proporcionando el producto deseado **24-2** como un sólido. EM calculada M+H: 127,1; hallada: 127,1.

25

ESQUEMA 25

5 1-Propil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (25-2)

A una solución de **25-1** (0,5 g, 4,0 mmol) en THF anhidro (15 ml) en un matraz seco se añadió NaH (0,1g, 4,8 mmol) en porciones. Una vez que el borboteo se hubiera reducido, se añadió yodopropano (0,8ml, 8,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. A la mezcla de reacción se añadieron otros 0,5 eq. de NaH, además de 3 eq. de yodopropano. Después de agitar durante 50 h se añadieron otros 0,5 eq. de NaH, además de 2 eq. de yodopropano. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas antes de desactivarla con etanol (5 ml). La eliminación del disolvente proporcionó el producto deseado **25-2** como un sólido. EM calculada M+H: 169,2, hallada 155,1 (M-CH₂)

15 Ácido 1-propil-1H-imidazol-4-carboxílico (25-3)

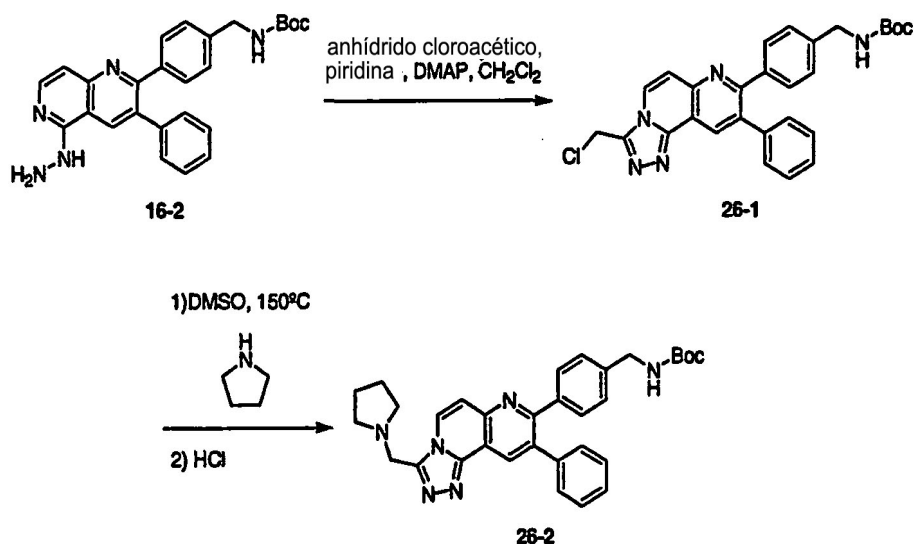
A una solución de **25-2** (0,6 g, 3,6 mmol) en MeOH anhidro (2 ml) se añadió LiOH 3 N (2,6 ml, 7,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. El calor se redujo y la mezcla se agitó a 40 °C durante toda una noche. La reacción se neutralizó después con HCl 12 N y se concentró subsiguientemente al vacío. El residuo se secó azeotrópicamente con tolueno, proporcionando el producto deseado **25-3** como un sólido. EM calculada M+H: 155,2; hallada: 155,1.

La tabla siguiente (Tabla 9) contiene compuestos preparados usando los procedimientos del Esquema 25, sustituyendo el haluro de alquilo apropiado.

Tabla 9

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
25-4		ácido 1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico	155,1
25-5		Ácido 1-butil-1H-imidazol-4-carboxílico	155,1

ESQUEMA 26



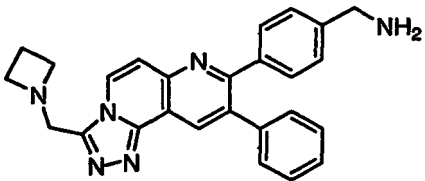
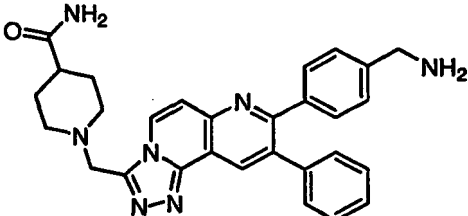
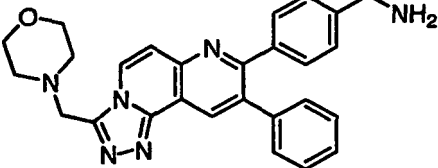
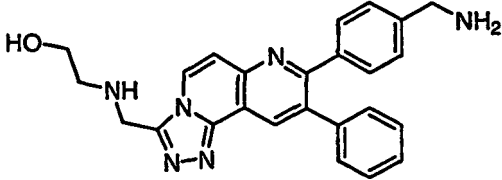
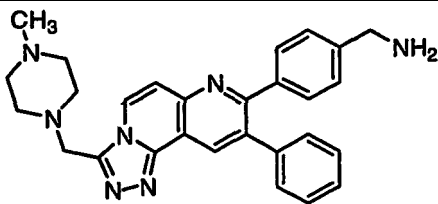
4-[9-Fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (26-2)4-[3-(Clorometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilcarbamato de terc-butilo (26-1)

- 5 A una suspensión de **16-2** (1,2 g, 2,7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió DMAP (0,03 g, 0,03 mmol) y piridina (0,4 ml, 5,4 mmol) y después anhídrido cloroacético (0,5 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de añadir anhídrido cloroacético adicional (0,2 g, 0,9 mmol). Se eliminó el disolvente al vacío después de agitar durante 10 minutos adicionales. El residuo se fraccionó entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄/MgSO₄).
- 10 La eliminación del disolvente proporcionó el producto deseado **26-1** como un polvo rojo. EM calculada: 500,2; hallada: 500,1.

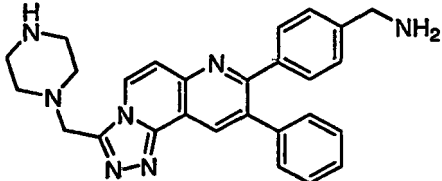
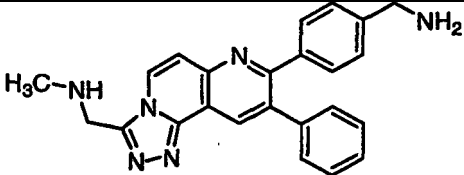
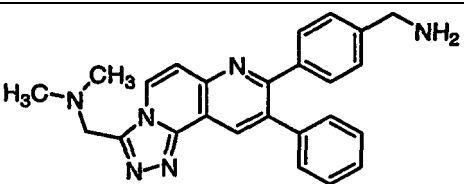
4-[9-Fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina (26-2);

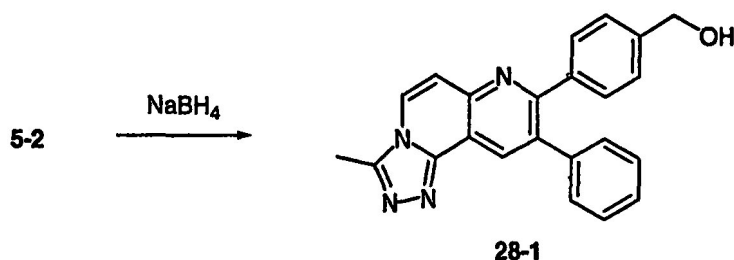
- 15 A una solución de **26-1** (0,05 g, 0,1 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió pirrolidina. La solución se calentó a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó usando HPLC de fase inversa. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y después se trató con HCl 1 N (0,4ml). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 1 día. La eliminación del disolvente proporcionó el producto deseado **26-2** como un sólido. EM calculada: 535,7,435,5
- 20 La tabla siguiente (Tabla 10) contiene compuestos preparados usando los procedimientos del Esquema 26, sustituyendo la amina apropiada por pirrolidina. Los compuestos de la Tabla 10 se aislaron como sales de HCl.

Tabla 10

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
26-3		1-{4-[3-(azetidin-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina	421,2124
26-4		1-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)piperidina-4-carboxamida	492,249
26-5		1-{4-[3-(morfolin-4-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina	451,2228
26-6		2-[[{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil]amino]etanol	425,2071
26-7		1-(4-{3-[(4-metil piperazin-1-il)metil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina	464,2543

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
26-8		4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]-triazolo [3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-bencilamina	450,2386
26-9		N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N-metilamina	395,1969
26-10		N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N,N-dimetilamina	409,2125

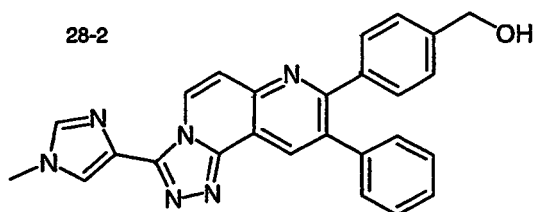
ESQUEMA 28

5

4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanol (28-1):

10 A una solución de 4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzaldehído (5-2, 0,317 g, 0,870 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,033 g, 0,870 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Waters Sunfire MSC18, acetonitrilo al 1 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua → acetonitrilo al 95 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua) dio los compuestos del título como un

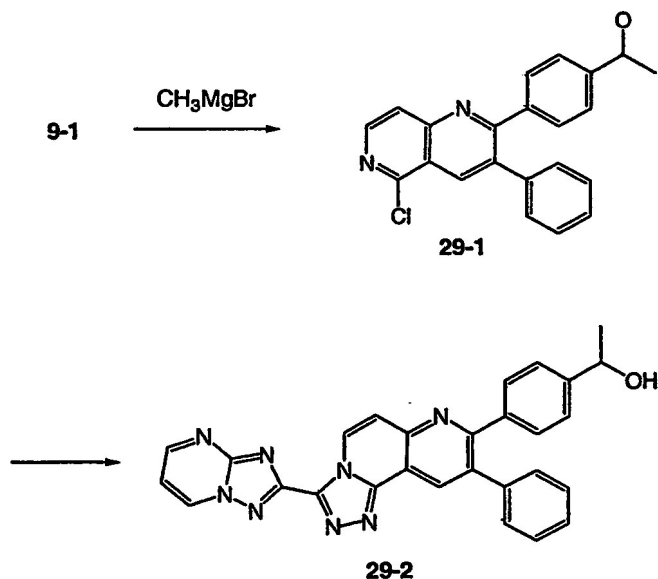
15 sólido. EMAR (M+H⁺): calculada = 367,1554, observada = 367,1547.

{4-[3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanol (28-2)

20

El compuesto del título se preparó a partir de 13-2 según el procedimiento del Esquema 28; EMAR (M+H⁺): calculada = 433,1772, observada = 433,1761.

ESQUEMA 29



1-[4-(9-Fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanol (**29-2**)

5

1-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etanol (**29-1**)

A una solución de 4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldehído (**9-1**, 0,500 g, 1,450 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (2,072 ml, 2,9 mmol, 1,4 M en tolueno/tetrahidrofurano (75:25)) a 0 °C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida dando el compuesto del título. EM (M+H⁺): calculada = 361,85, observada = 361,1.

10

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanol (**29-2**)

15

El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Esquema 9; EMAR (M+H⁺): calculada = 485,1833, observada = 485,1812.

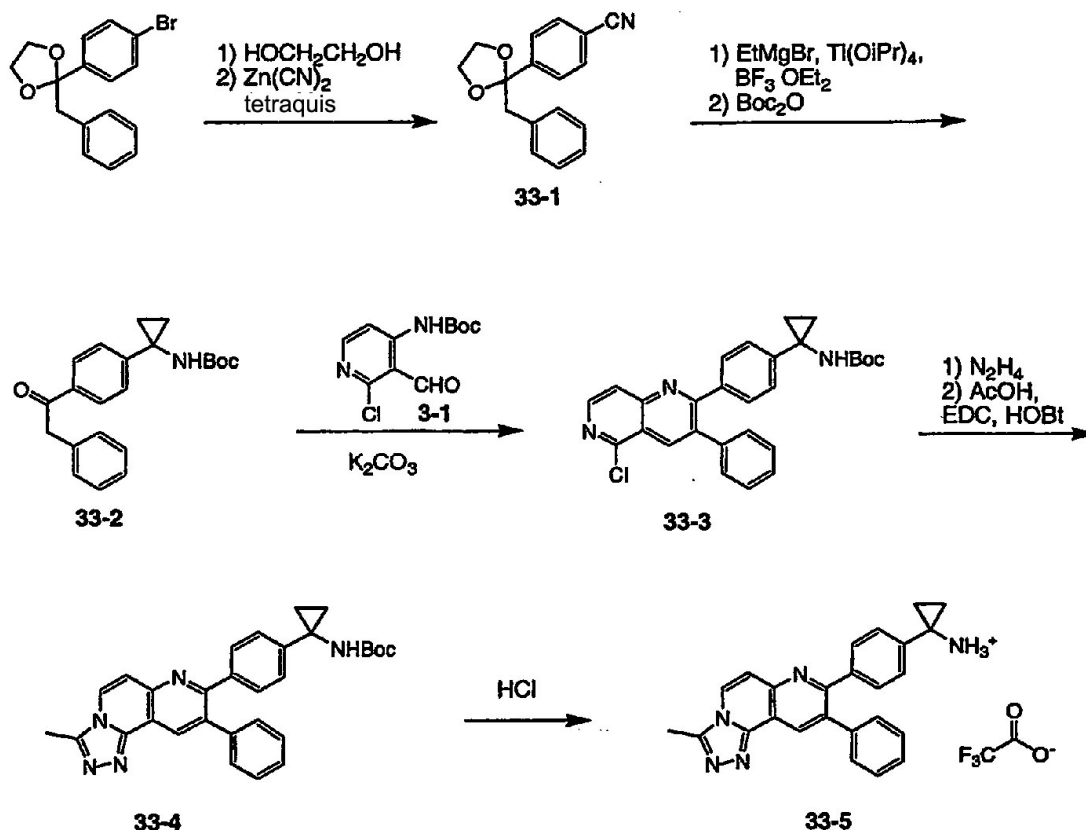
20

Los compuestos siguientes de la Tabla 11 se prepararon según el procedimiento del Esquema 13 a partir de piperidina **21-1** y el aldehído indicado.

Tabla 11

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
30-1 (a partir de 4-2)		9-fenil-8-(4-([4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	Calculada: 487,2353 Observada: 484,2371
31-1 (a partir de 5-2)		3-metil-9-fenil-8-(4-([4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pipeidin-1-il]-metil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina; aislada como sal de HCl	Calculada: 501,2510 Observada: 501,2531
32-1 (a partir de 3-6)		9-fenil-8-(4-([4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol	Calculada: 503,2303 Observada: 503,2327

ESQUEMA 33



Trifluoroacetato de 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazol[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropilaminio (**33-5**)

5

4-(2-Bencil-1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo (**33-1**)

Una solución de 1-(4-bromofenil)-2-feniletanona (5,0 g, 18 mmol), etilenglicol (3,0 ml, 54 mmol) y ácido tósico (0,04 g, 0,2 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo con un trampa de Dean-Stark durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró dando 2-bencil-2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano bruto como un sólido blanco. Al material bruto se añadió cianuro de cinc (2,3 g, 20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3,3 g, 2,8 mmol), DMF (20 ml) y dioxano (20 ml) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno durante 15 minutos antes de calentarla a 100 °C durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en éter y se filtró. El filtrado orgánico se lavó con agua, bicarbonato saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 1 %/hexano → acetato de etilo al 50 %/hexano) dio el compuesto del título como un sólido blanco. EM (M+H⁺): calculada = 265,31, observada = 266,1.

20 {1-[4-(Fenilacetil)fenil]ciclopropil}carbamato de terc-butilo (**33-2**)

A una solución de 4-(2-bencil-1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo (**33-1**, 1,5 g, 5,6 mmol) en éter (25 ml) se añadió isopropóxido de titanio (1,8 ml, 6,2 mmol) y después bromuro de etilmagnesio (4,2 ml, 12 mmol, 3 M en éter) a -78 °C. Después de 10 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió complejo de eterato de trifluoruro de boro (1,4 ml, 11 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el que la reacción se desactivó y acidificó con HCl 1 M. La suspensión se agitó durante unas 3 horas adicionales a temperatura ambiente, momento en el que la mezcla se basificó con NaOH 1 M y se extrajo con cloroformo. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Al material bruto se añadió inmediatamente acetonitrilo (15 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 g, 5,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 1 %/hexano → acetato de etilo al 60 %/hexano), dando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (M+H⁺): calculada = 351,44, observada = 352,1.

1-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]ciclopropil}carbamato de terc-butilo (33-3)

5 Una solución de **33-2** (0,64 g, 2,5 mmol), **3-1** (0,88 g, 2,5 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15 mmol) en DMF (14 ml) se calentó a 120 °C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 1 %/hexano → acetato de etilo al 70 %/hexano) dio el compuesto del título como un sólido blanco. EM (M+H⁺): calculada = 471,98, observada = 472,1.

10 1-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropilcarbamato de terc-butilo (33-4)

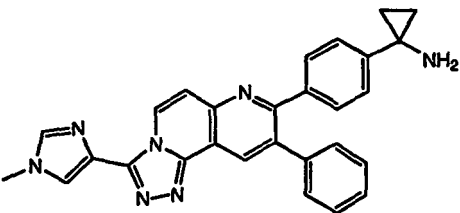
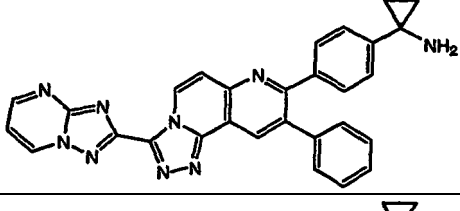
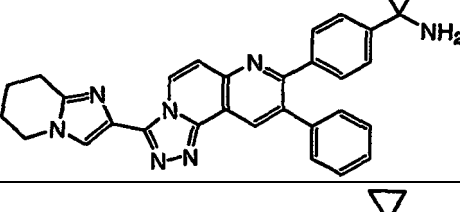
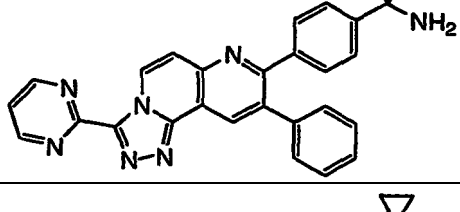
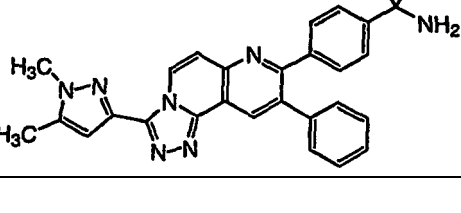
El compuesto del título se preparó a partir de **33-3** según el procedimiento del Esquema 27; EM (M+H⁺): calculada = 491,58, observada = 492,1.

15 Trifluoroacetato de 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropilaminio (33-5)

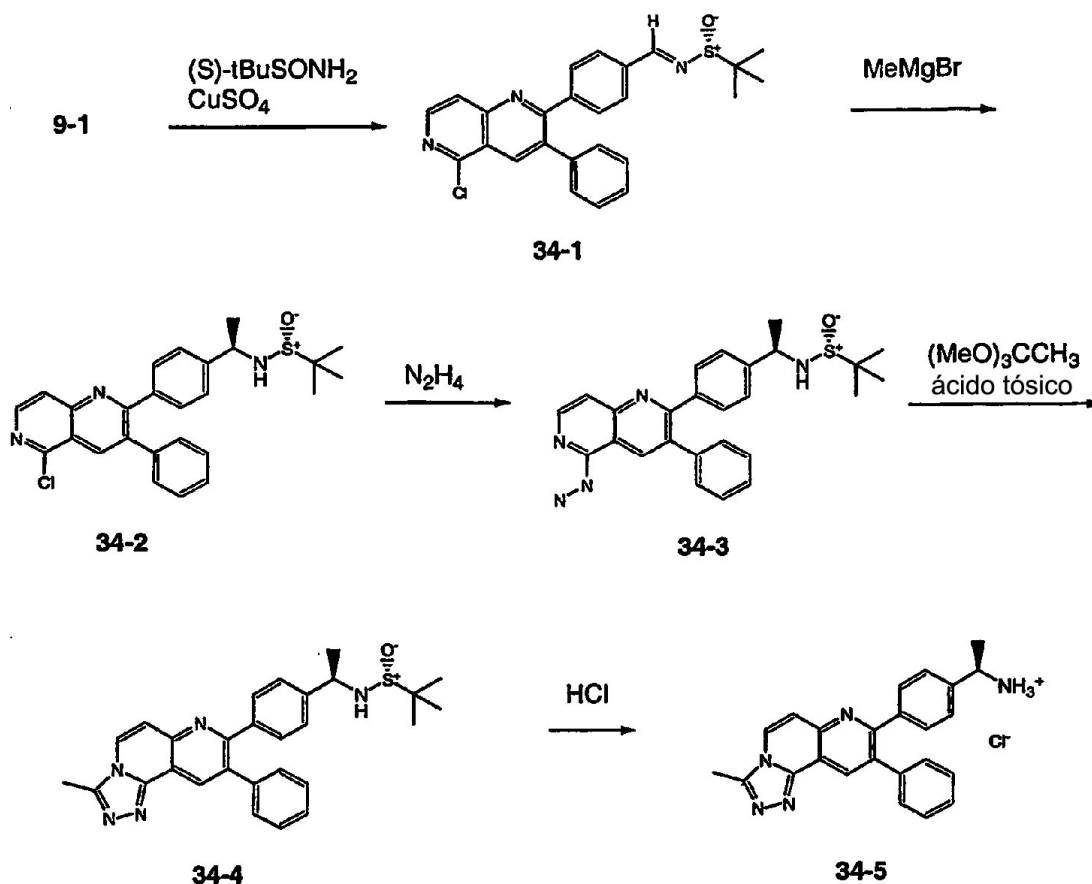
El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Esquema 27; EMAR (M+H⁺): calculada = 392,1870, observada = 392,1893.

20 Los compuestos siguientes de la Tabla 12 se prepararon según el procedimiento del Esquema 33. Los compuestos **33-8 - 33-10** se aislaron como sales de HCl. El compuesto **33-6** se aisló como una sal de TFA.

Tabla 12

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
33-6		1-[4-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]ciclopropanamina	Calculada: 458,2088 Observada: 458,2114
33-7		1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]-triazolo[1,5- <i>a</i>]-pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina	Calculada: 496,1993 Observada: 496,1987
33-8		1-[4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- <i>a</i>]-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]ciclopropanamina	498,238
33-9		1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina	456,1915
33-10		1-[4-[3-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]ciclopropanamina	472,2227

ESQUEMA 34



Cloruro de ((1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil)amino)sulfoniato de terc-butilo (34-5)

5

N-((1E)-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (34-1)

Una solución de 4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldehído (9-1, 4,24 g, 12,3 mmol), S-(-)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,43 ml, 28,3 mmol) y sulfato cúprico (4,49 g, 28,1 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0%/hexano → acetato de etilo al 45%/hexano) dio el compuesto del título como una espuma naranja. EM (M+H⁺): calculada = 447,99, observada = 448,2.

10

N-((1R)-1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (34-2)

A una solución de N-((1E)-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (34-1, 4,53 g, 10,1 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (30 ml, 42,0 mmol, 1,4 M en tolueno:THF 75:25) a 10 °C. Después de 30 minutos, la reacción se desactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (manteniendo mientras la temperatura por debajo de 0 °C) y se extrajo con cloruro de metileno. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. EM (M+H⁺): calculada = 464,03, observada = 464,2.

20

((1R)-1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil)amino)sulfoniato de terc-butilo (34-3)

Una solución de una N-((1R)-1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (34-2, 0,707 g, 1,52 mmol) e hidrazina anhidra (15 ml) se calentó a 115 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, después agua, después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida, dando el aducto de hidrazina bruto como un sólido naranja. EM (M+H⁺): calculada = 459,62, observada = 460,4.

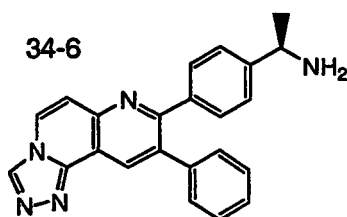
30

((1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil)amino)sulfoniato de terc-butilo (34-4)

A (((1R)-1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil)amino)sulfoniato de terc-butilo bruto (**34-3**, 1,06 g, 2,31 mmol), ácido p-toluenosulfónico (63 mg, 0,36 mmol) y ortoacetato de trimetilo (1,0 ml, 7,7 mmol) se añadió tolueno anhidro (10 ml) y se calentó a 110 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se redujo a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 %/cloruro de metileno) dando una espuma naranja. EM (M+H⁺): calculada = 483,64, observada = 484,2.

Cloruro de (1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanaminio (**34-5**)

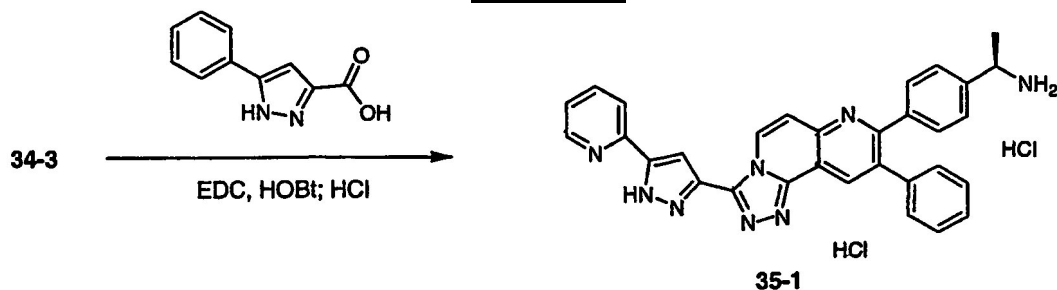
Se trató (((1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil)amino)sulfoniato de terc-butilo (**34-4**) con HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se redujo a presión y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Waters Sunfire MSC18, acetonitrilo al 1 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua → acetonitrilo al 95 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua) y la conversión a sal de HCl (adición de solución saturada de HCl en acetato de etilo (~ 4N) y concentración) dio el compuesto del título como un sólido. EM (M+H⁺): calculada = 379,47, observada = 380,2.



(1R)-1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (**34-6**):

El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Esquema 34; EM (M+H⁺): calculada = 365,43, observada = 366,2. El compuesto 34-6 se aisló como una sal de HCl.

ESQUEMA 35



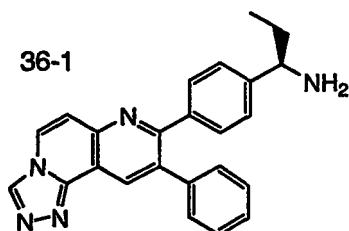
Diclorhidrato de (1R)-1-[4-[9-fenil-3-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)]1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina (**35-1**):

A (((1R)-1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil)amino)sulfoniato de terc-butilo (**34-3**, 0,20 g, 0,43 mmol), EDC (0,11 g, 0,57 mmol), HOBT anhidro (0,06 g, 0,39 mmol), DIPEA (0,17 ml, 0,96 mmol) y ácido 5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (0,08 g, 0,43 mmol) se añadió DMF anhidro (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadió HCl/éter (1 ml, 2 N) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se sometió a microondas a 100 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Waters Sunfire MSC18, acetonitrilo al 1 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua → acetonitrilo al 95 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua) y la conversión a sal de HCl (adición de solución saturada de HCl en acetato de etilo (~ 4 N) y concentración) dio el compuesto del título como un sólido. EM (M+H⁺): calculada = 508,58, observada = 509,1.

Los compuestos siguientes de la Tabla 13 se prepararon según el procedimiento del Esquema 35. Los compuestos de la Tabla 13 se aislaron como sales de HCl.

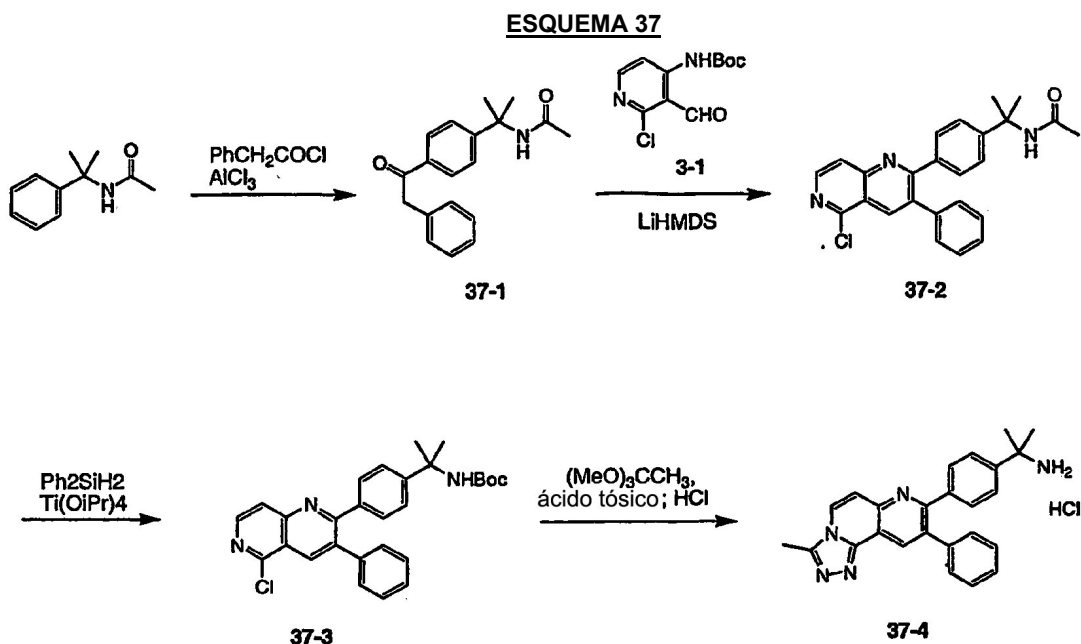
Tabla 13

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
35-2		(1R)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]etanamina	Observada: 396,0
35-3		(1R)-1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]etanamina	Observada: 445,9
35-4		(1R)-1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]-pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina	Observada: 484,1
35-5		(1R)-1-[4-(3-imidazo[2,1-b]-[1,3]-tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina	Observada: 488,0
35-6		(1R)-1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina	Observada: 444,1



5 (1R)-1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-1-amina (**36-1**):

El compuesto del título se preparó según los procedimientos del Esquema 34; EM (M+H⁺): calculada = 379,47, observada = 380,2 El compuesto **36-1** se aisló como una sal de HCl.



2-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina (**37-4**)

5

N-{1-Metil-1-[4-(fenilacetil)fenil]etil}acetamida (**37-1**)

Una solución de *N*-(1-metil-1-feniletil)acetamida (21,3 g, 121 mmol), cloruro de fenilacetilo (19,5 g, 126 mmol) y tricloruro de aluminio (19 g, 142 mmol) en cloruro de metileno (140 ml) se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió sobre hielo y se agitó hasta la fusión de hielo, después las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título. EM ($\text{M}+\text{H}^+$): calculada = 295,38, observada = 296,1.

10

N-{1-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]-1-metiletil}acetamida (**37-2**)

15

El compuesto del título se preparó a partir de **37-1** según el procedimiento del Esquema 3; EM ($\text{M}+\text{H}^+$): calculada = 415,91, observada = 416,1.

{1-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (**37-3**)

20

A una solución de *N*-{1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]-1-metiletil}acetamida (**37-2**, 4,73 g, 11,4 mmol) en THF anhidro (120 ml) se añadió difenilsilano (10,5 ml, 56,9 mmol) e isopropóxido de titanio (16,6 ml, 56,9 mmol) a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se retiró del calor y se desactivó mediante adición de solución de bicarbonato saturada. Se añadió cloruro de metileno y se filtró a través de un lecho de celite y sulfato de magnesio. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,08 g, 14,1 mmol) a la solución antes de someterla al evaporador rotatorio para reducir el volumen. Se añadieron cloruro de metileno anhidro (140 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (4,1 g, 18,8 mmol) y TEA (4,0 ml, 28,7 mmol) y se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/hex, más de 30 min) dio el compuesto del título como una espuma blanca. EM ($\text{M}+\text{H}^+$): calculada = 473,99, observada = 474,1.

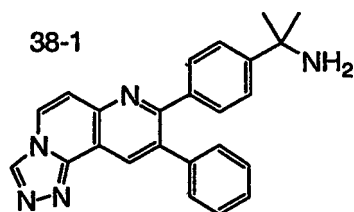
25

30

Clorhidrato de 2-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina (**37-4**)

El compuesto del título se preparó a partir de **37-3** según el procedimiento del Esquema 5; EM ($\text{M}+\text{H}^+$): calculada = 393,48, observada = 394,1.

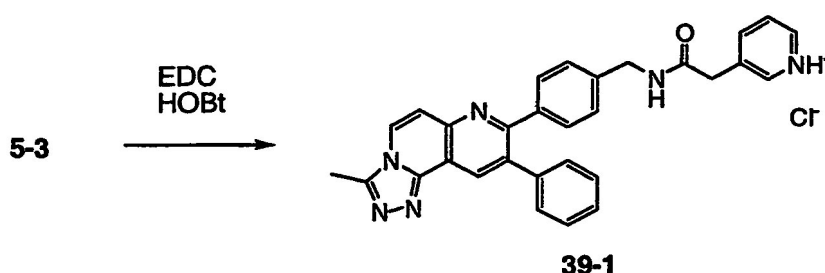
35



2-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina (**38-1**);

- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Esquema 37; EM ($M+H^+$): calculada = 421,51, observada = 422,3. El compuesto **38-1** se aisló como una sal de HCl.

ESQUEMA 39



10

Cloruro de 3-(2-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]amino)-2-oxoetil)piridinio (**39-1**)

- 15 A clorhidrato de 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**5-3**, 20 mg, 0,050 mmol), EDC (12 mg, 0,065 mmol), HOBt (10 mg, 0,0650 mmol), DIPEA (0,033 ml, 0,199 mmol) y clorhidrato del ácido piridin-3-ilacético (11 mg, 0,0650 mmol) se añadieron 0,6 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se calentó después con irradiación de microondas a 100 °C durante 5 minutos. La purificación de la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía de fase inversa (Waters Sunfire MSC18, acetonitrilo al 1 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua → acetonitrilo al 95 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua) y la conversión a sal de HCl (adición de solución saturada de HCl en acetato de etilo (~ 4 N) y concentración) dieron el compuesto del título como un sólido. EMAR ($M+H^+$): calculada = 243,1079, observada = 243,1083.

20

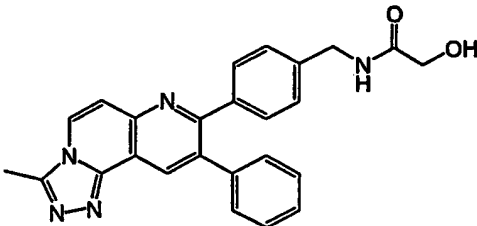
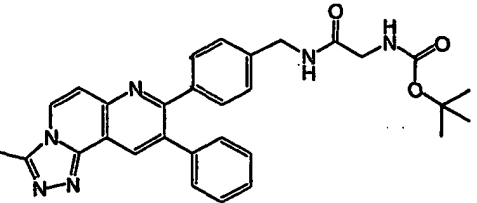
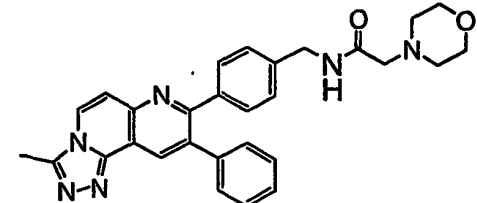
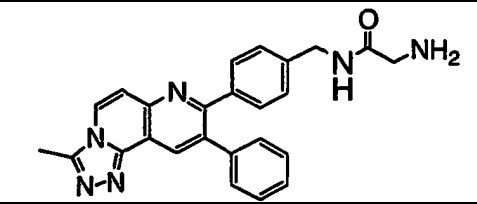
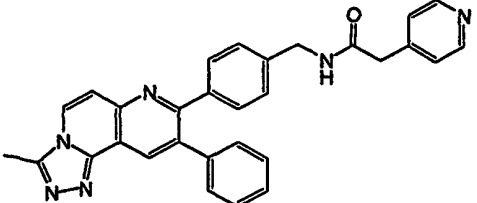
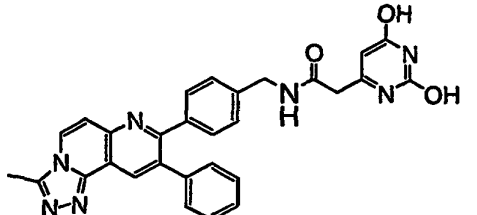
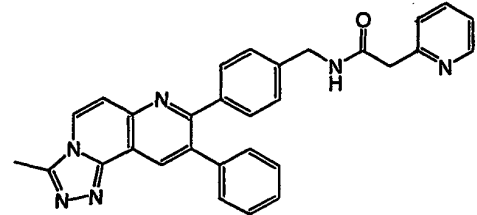
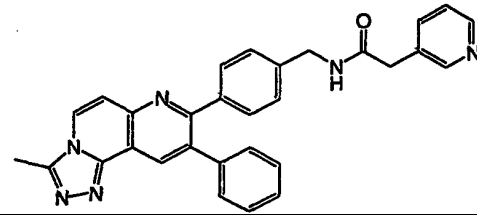
Los siguientes compuestos de la Tabla 14 se prepararon a partir de la amina indicada (véase la explicación entre paréntesis de la columna Cmp (compuesto) según el procedimiento del Esquema 39.

25

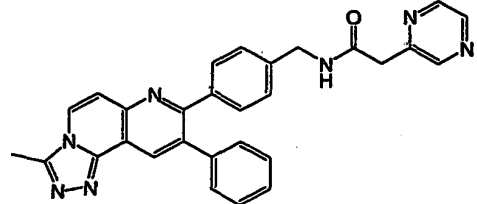
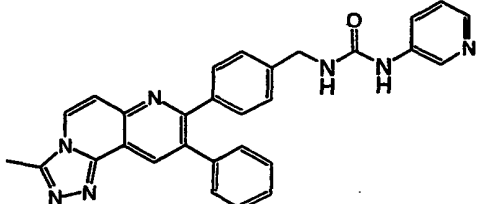
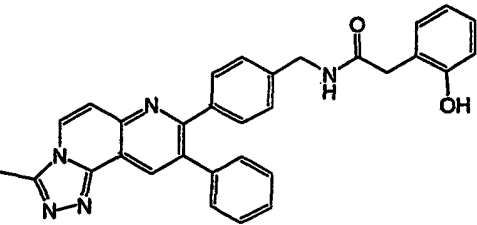
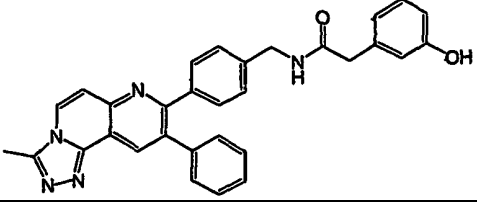
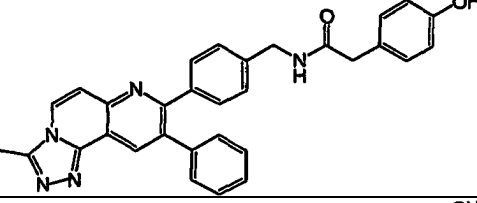
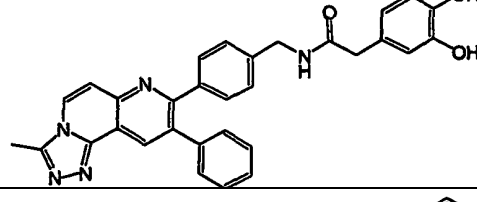
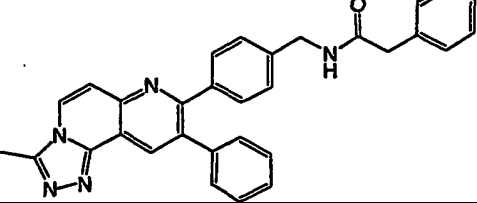
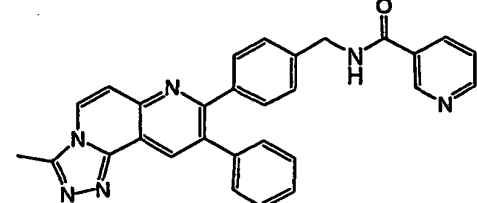
Tabla 14

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z ($M+H$)
39-2 (5-3)		N-[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il) bencil]-5-piridin-4-il-2-furamida; aislada como una sal de TFA	Calculada: 537,2034 Observada: 537,2027
39-3 (5-3)		N-[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il) bencil]-5-piridin-3-il-2-furamida; aislada como sal de HCl	Calculada: 537,2034 Observada: 537,2023
39-4 (5-3)		N-[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il) bencil]-5-piridin-3-il-1H-pirrole-3-carboxamida; aislada como sal de HCl	Calculada: 536,2194 Observada: 536,2218

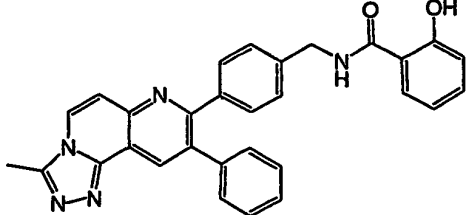
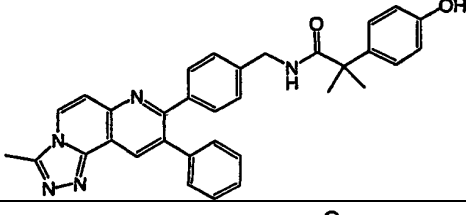
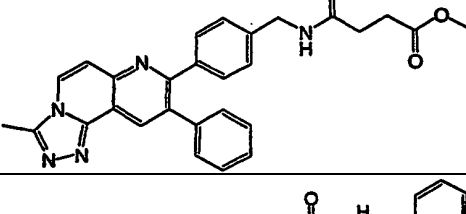
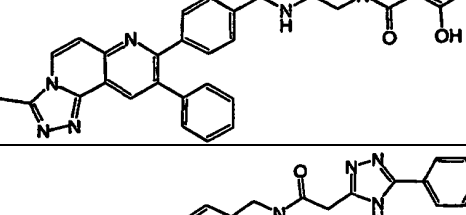
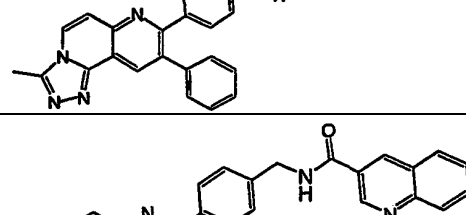
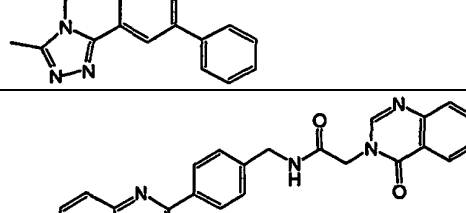
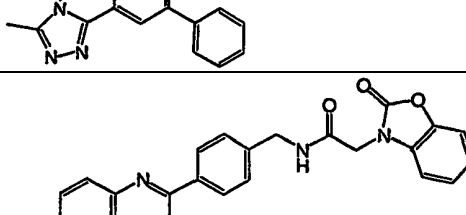
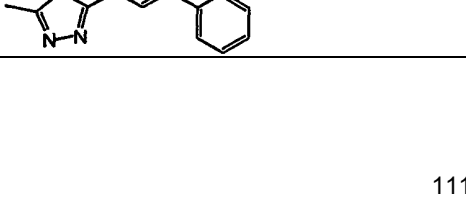
(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
39-5 (5-3)		2-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-acetamida	Calculada: 424,1768 Observada: 424,1767
39-6 (5-3)		(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo	Calculada: 523,2452 Observada: 523,2444
39-7 (5-3)		4-(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino)-2-oxoetil)morfolina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 493,2347 Observada: 493,2358
39-8 (5-3)		2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino)-2-oxoetanamina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 423,1928 Observada: 423,1942
39-9 (5-3)		4-(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino)-2-oxoetil)piridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 485,2085 Observada: 485,2120
39-10 (5-3)		2,4-dihidroxi-6-(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino)-2-oxoetil)pirimidina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 518,1935 Observada: 518,1960
39-11 (5-3)		2-(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino)-2-oxoetil)piridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 485,2085 Observada: 485,2118
39-12		cloruro de 3-(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino)-2-oxoetil)piridinio	Calculada: 243,1079 (5-3) Observada: 243,1083

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
39-13		N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-pirazin-2-ilacetamida	Calculada: 486,2037 (5-3) Observada: 486,2044
39-14 (5-3)		3-metil-9-fenil-8-[4-(((piridin-3-ilamino) carbonil)-amino)metil]fenil]-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 486,2037 Observada: 486,2056
39-15 (5-3)		2-(2-hidroxifenil)-N-[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-acetamida	Calculada: 500,2081 Observada: 500,2087
39-16 (5-3)		2-(3-hidroxifenil)-N-[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-acetamida	Calculada: 500,2081 Observada: 500,2086
39-17 (5-3)		2-(4-hidroxifenil)-N-[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-acetamida	Calculada: 500,2081 Observada: 500,2085
39-18 (5-3)		2-(3,4-dihidroxifenil)-N-[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-acetamida	Calculada: 576,2030 Observada: 576,2025
39-19 (5-3)		N-[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-fenilacetamida	Calculada: 484,2132 Observada: 484,2161
39-20 (5-3)		3-metil-9-fenil-8-(4-(((piridin-3-ilcarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 471,1928 Observada: 471,1928

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
39-21 (5-3)		2-hidroxi- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-benzamida	Calculada: 486,1925 Observada: 486,1919 –
39-22 (5-3)		2-(4-hidroxifenil)-2-metil- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-propanamida	Calculada: 528,2394 Observada: 528,2386
39-23 (5-3)		4-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino}-4-oxobutanoato de metilo	Calculada: 480,2030 Observada: 480,2030
39-24 (5-3)		2-hidroxi- <i>N</i> -(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-amino}-2-oxoetil)benzamida	Calculada: 543,2139 Observada: 543,2127
39-25 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)acetamida	Calculada: 551,2303 Observada: 551,2292
39-26 (5-3)		3-metil-9-fenil-8-(4-{[(quinolin-3-ilcarbonil) amino]-metil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 521,2085 Observada: 521,2061
39-27 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)acetamida	Calculada: 552,2143 Observada: 552,2126
39-28 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2 <i>H</i>)-il)acetamida	Calculada: 541,1983 Observada: 541,1965

(continuación)

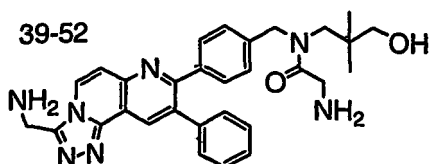
Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
39-29 (5-3)		8-(4-{{(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-ilacetil)amino}-metil} fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 524,2194 Observada: 524,2199
39-30 (5-3)		8-(4-{{(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilacetil)amino}-metil} fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 524,2194 Observada: 524,2185
39-31 (5-3)		2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il) bencil]-acetamida	Calculada: 440,1986 Observada: 490,1976
39-32 (5-3)		2-(1 <i>H</i> -indazol-1-il)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]- triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-acetamida	Calculada: 524,2194 Observada: 524,2171
39-33 (5-3)		2-(5,6-dimetil-4-oxotieno[2,3- <i>d</i>]-pirimidin-3(4 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-acetamida	Calculada: 586,2020 Observada: 586,1993
39-34 (5-3)		3-metil-8-[4-({(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)carbonil}-amino)metil]fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 556,2456 Observada: 556,2441
39-35 (5-3)		2-(6-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-acetamida	Calculada: 519,1695 Observada: 519,1673
39-36 (5-3)		3-ciano- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo [3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]-propanamida	Calculada: 447,1928 Observada: 447,1921

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
39-37 (5-3)		3-metil-9-fenil-8-(4-[[3-piridin-3-il propanoil)amino]-metil] fenil-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 499,2241 Observada: 499,2244
39-38 (16-44)		3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[piridin-3-ilacetil)amino]-metil] fenil-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 551,2303 Observada: 551,2326
39-39 (16-22)		9-fenil-3-pirazo[1,5- <i>a</i>]-pirimidin-3-il-8-(4-[[piridin-3-ilacetil)amino]-metil]fenil-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de HCl	Calculada: 588,2255 Observada: 588,2276
39-40 (13-10)		<i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-acetamida	Calculada: 494,2551 Observada: 494,2557
39-41 (13-16)		<i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- <i>N</i> -[4-(3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)acetamida	EMBR (M+1)= Observada: 704,3
39-42 (13-20)		{2-[[4-(3-[[<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-metil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo	Calculada: 724,3817 Observada: 724,3822
39-43 (33-5)		3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[[piridin-3-ilacetil)amino]-ciclopropil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de TFA	Calculada: 511,2241 Observada: 511,2264
39-44 (33-5)		3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[[quinolin-3-il carbonil)amino]-ciclopropil}fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de TFA	Calculada: 547,2241 Observada: 547,2225

(continuación)

Cmp	Estructura	Denominación	EMAR m/z (M+H)
39-45 (33-5)		<i>N</i> -{1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropil}-2-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)acetamida	Calculada: 578,2299 Observada: 578,2276
39-46 (33-6)		3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]-ciclopropil} fenil)-[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; aislada como una sal de TFA	Calculada: 577,2459 Observada: 577,2488
39-47 (34-5)		<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo [3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-etil}-2-piridin-3-ilacetamida; aislada como sal de HCl	EMBR(M+1)= Observada: 498,8
39-48 (34-5)		<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo [3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-etil}acetamida	EMBR(M+1)= Observada: 422,2
39-49 (34-5)		<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida; aislada como sal de HCl	EMBR(M+1)= Observada: 514,8
39-50 (38)		<i>N</i> -{1-metil-1-[4-(9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-etil}acetamida	EMBR(M+1)= Observada: 422,3
39-51 (37-4)		<i>N</i> -{1-metil-1-[4-3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-etil}acetamida	EMBR(M+1)= Observada: 435,8



2-[[4-[3-(Amoniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil}(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-oxoetanamina (39-52)

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Esquema 27 a partir de **39-42**; EM (M+H⁺): calculada: 524,2769; observada: 524,2777. El compuesto **39-52** se aisló como una sal de HCl.

Ejemplo 1

Clonación de las isoformas de Akt humanas y ΔPH-Akt1

10 El vector pS2neo (depositado en ATCC el 3 de abril de 2001 como ATCC PTA-3253) se preparó como sigue: El vector pRmHA3 (preparado tal como se describe en Nucl. Acids Res. 16:1043-1061 (1988)) se cortó con BglII y se aisló un fragmento de 2734 pb. El vector pUChsneo (preparado tal como se describe en EMBO J. 4:167-171 (1985)) también se cortó con BglII y se aisló una banda de 4029 pb. Estos dos fragmentos aislados se ligaron conjuntamente
15 generando un vector denominado pS2neo-1. Este plásmido contiene un polienlazador entre un promotor de metalotionina y un sitio de adición de poli A de alcohol deshidrogenasa. También tiene un gen de resistencia neo dirigido por un promotor de choque térmico. El vector pS2neo-1 se cortó con Psp5II y BsiWI. Se sintetizaron dos oligonucleótidos complementarios y después se alinearon (CTGCGGCCGC (SEC ID N°: 1) y GTACGCGGCCGCAG (SEC ID N°: 2)). El pS2neo-1 cortado y los oligonucleótidos alineados se ligaron conjuntamente generando un
20 segundo vector, pS2neo. En esta conversión se añadió un sitio NotI para ayudar en la linearización antes de la transfección en células S2.

El gen Akt1 humano se amplificó mediante PCR (Clontech) partiendo de un ADNc de bazo humano (Clontech) usando el cebador 5': 5'CGGAATTCAGATCTACCATGAGCGACGTGGCTATTGTG 3' (SEC ID N°: 3) y el cebador
25 3': 5'CGCTCTAGAG GATCCTCAGCCGTGCTGCTGGC3' (SEC ID N°: 4). El cebador 5' incluía un sitio EcoRI y BglII. El cebador 3' incluía un sitio XbaI y BamHI para fines de clonación. El producto de PCR resultante se subclonó en pGEM3Z (Promega) como un fragmento de EcoRI/Xba I. Para fines de expresión/purificación, se añadió una etiqueta T central al extremo 5' del gen Akt1 de longitud completa usando el cebador de PCR: 5'GTACGATGCTGAACGATATCTTCG 3' (SEC ID N°: 5). El producto de PCR resultante abarcaba un sitio 5' KpnI y
30 un sitio 3' BamHI, que se usaron para subclonar el fragmento en fase con un vector de expresión de células de insecto que contenía una etiqueta de biotina, pS2neo.

Para la expresión de una versión eliminada del dominio de homología de plectrina (PH) (Δaa 4-129, que incluye la
35 delección de una porción de la región bisagra de Akt1) de Akt1, la mutagénesis de delección por PCR se hizo usando el gen de Akt1 de longitud completa en el vector de pS2neo como plantilla. La PCR se llevó a cabo en 2 etapas usando cebadores internos sobrelapantes (5'GAATACATGCCGATGGAAAGCGACGGGGCTGAAGAGATGGAGGTG 3' (SEC ID N°: 6) y 5'CCCCCTCCATCT
CTTCAGCCCCGTCGCTTTCCATCGGCATG TATTC 3' (SEC ID N°: 7)) que abarcaban la delección y cebadores
40 flanqueantes 5' y 3' que abarcaban el sitio KpnI y la etiqueta T central en el extremo 5'. El producto de PCR final se digirió con KpnI y SmaI y se ligó al vector cortado KpnI/SmaI de Akt1 de longitud completa de pS2neo, que reemplazaba eficazmente el extremo 5' del clon con la versión eliminada.

El gen Akt3 humano se amplificó mediante PCR de ADNc de cerebro adulto (Clontech) usando el cebador oligo del
45 extremo aminoterminal: 5' GAATTCAGATCTACCATGAGCGATGTTACCATTGTG 3' (SEC ID N°: 8); y el cebador oligo del extremo carboxi terminal: 5' TCTAGATCTTATTCTCGTCCACTTGCAGAG 3' (SEC ID N°: 9). Estos cebadores incluían un sitio 5' EcoRI/BglII y un sitio 3' XbaI/BglII para fines de clonación. El producto de PCR resultante se clonó en los sitios EcoRI y XbaI de pGEM4Z (Promega). Para fines de expresión/purificación, se añadió una etiqueta T central al extremo 5' del clon Akt3 de longitud completa usando el cebador de PCR: 5'GGTACCATGGAATACATGCCGATGGAAAGCGATGTTACCATTGTGAAG 3' (SEC ID N°: 10). El producto
50 resultante de la PCR abarcaba un sitio 5' KpnI que permitió la clonación en fase con el vector de expresión de células de insecto que contenía la etiqueta de biotina, pS2neo.

El gen Akt2 humano se amplificó mediante PCR de ADNc de timo humano (Clontech) usando el cebador oligo del
55 extremo aminoterminal: 5' AAGCTTAGATCTACCATGAATGAGGTGTCTGTGTC 3' (SEC ID N°: 11); y el cebador oligo del extremo carboxi terminal: 5'GAATTCGGATCCTCACTCGCGGATGCTGGC 3' (SEC ID N°: 12). Estos cebadores incluían un sitio 5' HindIII/BglII y un sitio 3' EcoRI/BamHI para fines de clonación. El producto de PCR resultante se subclonó en los sitios HindIII/EcoRI de pGem3Z (Promega). Para fines de expresión/purificación, se añadió una etiqueta T central al extremo 5' de Akt2 de longitud completa usando el cebador de PCR: 5'GGTACCA
60 TGGAATACATGCCGATGGAAAATGAGGTGTCTGTGTCATCAAAG 3' (SEC ID N°: 13). El producto de PCR resultante se subclonó en el vector de pS2neo tal como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 2Expresión de las isoformas de Akt humanas y Δ PH-Akt1

- 5 El ADN que contiene los genes Akt1, Akt2, Akt3 y Δ PH-Akt1 clonados en el vector de expresión pS2neo se purificó y usó para transfectar células de Drosophila S2 (ATCC) mediante el procedimiento de fosfato de calcio. Se seleccionaron conjuntos de células resistentes a antibióticos (G418, 500 μ g/ml). La célula se expandió a un volumen de 1,0 l ($\sim 7,0 \times 10^6$ /ml), se añadieron biotina y CuSO_4 a una concentración final de 50 μ M y 50 mM respectivamente. Las células se cultivaron durante 72 horas a 27 °C y se recogieron mediante centrifugación. El extracto celular se congeló a -70 °C hasta que se necesitó.

Ejemplo 3Purificación de las isoformas de Akt humanas y Δ PH-Akt1

- 15 La pasta celular obtenida a partir de un litro de células S2, descrita en el Ejemplo 2, se lisó mediante sonicación con 50 ml de CHAPS al 1 % en tampón A: (Tris 50 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, AEBSF 0,2 mM, 10 μ g/ml de benzamidina, 5 μ g/ml de cada una de leupeptina, aprotinina y pepstatina, glicerina al 10 % y DTT 1 mM). La fracción soluble se purificó en una columna de flujo rápido de Sefarosa de proteína G (Pharmacia) cargada con 9 mg/ml de anticuerpo monoclonal anti-T central y se eluyó con péptido EYMPME 75 μ M (SEC ID N°: 14) en tampón A que contiene glicerina al 25 %. Se agruparon las fracciones que contienen Akt/PKB y la pureza de la proteína se evaluó mediante SDS-PAGE. La proteína purificada se cuantificó usando un protocolo de Bradford estándar. La proteína purificada se congeló de forma ultrarrápida en nitrógeno líquido y se almacenó a -70 °C.
- 25 Las deleciones del dominio de homología de Akt y plecstrina de Akt purificadas a partir de células S2 requirieron activación. Se activaron las deleciones del dominio de homología de Akt y plecstrina de Akt (Alessi y col. Current Biology 7:261-269) en una reacción que contenía PDK1 10 nM (Upstate Biotechnology, Inc.), vesículas lipídicas (fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 10 μ M – Metreya, Inc., fosfatidilcolina 100 μ M y fosfatidilserina 100 μ M – Avanti Polar lipids, Inc.) y tampón de activación (Tris 50 mM, pH 7,4, DTT 1,0 mM, EGTA 0,1 mM, Microcistina-LR 1,0 μ M, ATP 0,1 mM, MgCl_2 10 mM, 333 mg/ml de BSA y EDTA 0,1 mM). La reacción se incubó a 22 °C durante 4 horas. Las partes alícuotas se congelaron de forma ultrarrápida en nitrógeno líquido.

Ejemplo 4Ensayos de quinasa Akt

- Los constructos de deleción de dominio de homología de isoformas de Akt y plecstrina activadas se analizaron usando un sustrato peptídico biotinilado derivado de GSK. La medida de la fosforilación del péptido se determinó mediante fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) usando un anticuerpo monoclonal acoplado a quelato lantánido (Lance) específico del fosfopéptido en combinación con un fluoróforo de alifocianina unida a estreptavidina (SA-APC), que se unirá al resto de biotina en el péptido. Cuando el Lance y la APC están en proximidad (es decir unidos a la misma molécula de fosfopéptido), tiene lugar una transferencia de energía no radiactiva del Lance al APC, seguida por emisión de luz de APC a 665 nm.

45 Materiales requeridos para el ensayo:

- A. Constructo eliminado del dominio de homología de isozima de Akt o plecstrina activadas.
 B. Sustrato de peptide Akt: GSK3 (S21) Péptido N° 3928 de biotina-GGRARTSSFAEPG (SEC ID N°:15), Macromolecular Resources.
 50 C. Anticuerpo monoclonal marcado con Lance anti-fosfoGSK3 α (Cell Signaling Technology, clon N° 27).
 D. SA-APC (N° de catálogo de Prozyme PJ25S lote N° 896067).
 E. Placas de microvaloración de fondo en U Microfluor® (DyneX Technologies, N° de catálogo 7205)
 F. Analizador de microplacas por HTFR Discovery®, Packard Instrument Company.
 G. Cóctel inhibidor de proteasa 100 X (PIC): 1 mg/ml de benzamidina, 0,5 mg/ml de pepstatina, 0,5 mg/ml de leupeptina, 0,5 mg/ml de aprotinina.
 55 H. Tampón de ensayo 10X: HEPES 500 mM, pH 7,5, PEG al 1 %, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, BSA al 1 %, fosfato de 9-glicerina 20 mM.
 I. Tampón de desactivación: HEPES 50 mM, pH 7,3, EDTA 16,6 mM, BSA al 0,1 %, Tritón X-100 al 0,1 %, clon N° 27 de anticuerpo monoclonal marcado con Lance 0,17 nM, 0,0067 mg/ml de SA-APC.
 60 J. Solución de trabajo ATP/ MgCl_2 : tampón de ensayo 1X, DTT 1 mM, PIC 1X, KCl 125 mM, glicerina al 5 %, MgCl_2 25 mM, ATP 375 M.
 K. Solución de trabajo enzimática: tampón de ensayo 1X, DTT 1 mM, PIC 1X, glicerina al 5%, Akt activo. Las concentraciones finales de enzima se seleccionaron de modo que el ensayo estuviera en un intervalo de respuesta lineal.

ES 2 409 168 T3

L. Solución de trabajo de péptidos: tampón de ensayo 1X, DTT 1 mM, PIC 1X, glicerina al 5 %, péptido N° 3928 biotinilado de GSK3 2 TM.

5 La reacción se lleva a cabo añadiendo 16 TI de la solución de trabajo de ATP/MgCl₂ a los pocillos apropiados de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Se añadió inhibidor o vehículo (1,0 TI) seguido por 10 TI de solución de trabajo de péptidos. La reacción se inició añadiendo 13 TI de la solución de trabajo de enzimas y mezclando. La reacción se dejó seguir durante 50 minutos y después se detuvo mediante la adición de 60 TI de tampón de desactivación de HTRF. Las reacciones detenidas se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos y después se leyeron en el instrumento de Discovery.

10 Procedimiento de ensayo de placa ultrarrápido de estreptavidina:

Etapa 1:

15 Se añadió un 1 µl de solución del compuesto de ensayo en DMSO al 100 % a 20 ml de solución de sustrato 2X (péptido GSK3 20 µM, ATP 300 µM, MgCl₂ 20 mM, [33P] ATP a 20 µCi/ml , tampón de ensayo 1X , glicerina al 5 %, DTT 1 mM, PIC 1X, BSA al 0,1 % y KCl 100 mM). Las reacciones de fosforilación se iniciaron añadiendo 19 µl de solución enzimática 2X (Akt/PKB activa 6,4 nM, tampón de ensayo 1X, glicerina al 5 %, DTT 1 mM, PIC 1X y BSA al 0,1 %). Las reacciones se incubaron después a temperatura ambiente durante 45 minutos.

20 Etapa 2:

25 La reacción se detuvo añadiendo 170 µl de EDTA 125 mM. Se transfirieron 200 ml de reacción detenida a una Flashplate® PLUS de estreptavidina (NEN Life Sciences, catalog N° SMP103). La placa se incubó durante un periodo ≥ 10 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placa. Los contenidos de cada pocillo se aspiraron y los pocillos se enjuagaron 2 veces con 200 µl de TBS por pocillo. Los pocillos se lavaron después 3 veces durante 5 minutos con 200 µl de TBS por pocillo con las placas incubadas a temperatura ambiente en un agitador de plataforma durante las etapas de lavado.

30 Las placas se recubrieron con cinta de sellado y se realizó el recuento usando la Packard TopCount con los ajustes apropiados para el conteo [³³P] en Flashplates.

Procedimiento de ensayo de placa de filtro de estreptavidina:

35 Etapa 1:

Las reacciones enzimáticas se llevaron a cabo tal como se ha descrito anteriormente en la Etapa 1 del ensayo de placa ultrarrápido de estreptavidina.

40 Etapa 2:

La reacción se detuvo añadiendo 20 µl de clorhidrato de guanidina 7,5 M. Se transfirieron 50 µl de la reacción detenida a la placa de filtro de estreptavidina (placa de captura de biotina SAM²™, Promega, N° de catálogo V7542) y la reacción se incubó en el filtro durante 1-2 minutos antes de aplicar el vacío.

45 La placa se lavó después usando un colector de vacío tal como sigue: 1) 4 x 200 µl/pocillo de NaCl 2 M; 2) 6 x 200 µl/pocillo de NaCl 2 M con H₃PO₄ al 1 %; 3) 2 x 200 µl/pocillo de diH₂O; y 4) 2 x 100 µl/pocillo de etanol al 95 %. Las membranas se dejaron después secar al aire completamente antes de añadir producto centelleante.

50 El fondo de la placa se selló con cinta de revestimiento blanca, después se añadieron 30 µl/pocillo de Microscint 20 ((Packard Instruments, N° de catálogo 6013621). La parte superior de la placa se selló con cinta de sellado transparente y después se realizó el recuento de la placa usando el Packard TopCount con los ajustes apropiados para [³³P] con centelleante líquido.

55 Procedimiento de ensayo de placa de filtro de fosfocelulosa:

Etapa 1:

60 Las reacciones enzimáticas se llevaron a cabo tal como se ha descrito anteriormente en la Etapa 1 del ensayo ultrarrápido de placa de estreptavidina (anteriormente) usando KKGGRARTSSFAEPG (SEC ID N°: 16) como sustrato en la placa de biotina-GGRARTSSFAEPG.

Etapa 2:

La reacción se detuvo añadiendo 20 μl de H_3PO_4 al 0,75 %. Se transfirieron 50 μl de la reacción detenida a la placa de filtro (UNIFILTER™, intercambiador de cationes fuertes Whatman P81, placas de 96 pocillos de poliestireno blancas, Polyfiltronics, N° de catálogo 7700-3312) y la reacción se incubó en el filtro durante 1-2 minutos antes de aplicar vacío.

La placa se lavó después usando un colector de vacío tal como sigue: 1) 9 x 200 μl /pocillo de H_3PO_4 al 0,75 % y 2) 2 x 200 μl /pocillo de diH_2O . El fondo de la placa se selló con cinta de revestimiento blanca, después se añadieron 30 μl /pocillo de Microscint 20. La parte superior de la placa se selló con cinta de sellado transparente y se realizó el recuento de la placa usando el Packard TopCount con los ajustes apropiados para [^{33}P] y centelleante líquido.

Ensayo de PKA:

Cada ensayo de PKA individual consta de los siguientes componentes:

- A. Tampón de ensayo PKA 5X (Tris 200 mM, pH 7,5, MgCl_2 100 mM, 9-mercaptoetanol 5 mM, EDTA 0,5 mM)
- B. Reserva de 50 μM de Kemptide (Sigma) diluido en agua
- C. ^{33}P -ATP preparado diluyendo 1,0 μl de ^{33}P -ATP [10 mCi/ml] en 200 TI de una reserva 50 μM de ATP no marcado.
- D. 10 μl de una reserva 70 nM de subunidad catalítica de PKA (N° de catálogo UBI 14-114) diluida en 0,5 mg/ml de BSA
- E. Solución de trabajo de PKA/Kemptide: volúmenes iguales de tampón de ensayo de PKA 5X, solución de Kemptide y subunidad catalítica de PKA.

La reacción se lleva a cabo en una placa de ensayo de 96 pocillos profundos. El inhibidor o vehículo (10 TI) se añade a 10 TI de una solución de ^{33}P -ATP. La reacción se inicia añadiendo 30 TI de la solución de trabajo de PKA/Kemptide a cada pocillo. Las reacciones se mezclaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 min. Las reacciones se detuvieron añadiendo 50 T1 de EDTA 100 mM y pirofosfato de sodio 100 mM.

El producto de reacción enzimática (Kemptide fosforilado) se recogió en placas de filtro de 96 pocillos de fosfocelulosa p81 (Millipore). Para preparar la placa, cada pocillo de una placa de filtro p81 se cargó con ácido fosfórico 75 mM. Los pocillos se vaciaron a través del filtro aplicando un vacío al fondo de la placa. Se añadió a cada pocillo ácido fosfórico (75 mM, 170 μl). Una parte alícuota de 30 μl de cada reacción de PKA detenida se añadió a los pocillos correspondientes de la placa de filtro que contienen el ácido fosfórico. El péptido se atrapó en el filtro tras la aplicación de un vacío y los filtros se lavaron 5 veces con ácido fosfórico 75 mM. Después del lavado final, los filtros se dejaron secar al aire. Se añadió fluido de centelleo (30 μl) a cada pocillo y se realizó el recuento de los filtros en un TopCount (Packard).

Ensayo de PKC:

Cada ensayo de PKC consta de los siguientes componentes:

- A. Tampón de coactivación de PCK 10X: EGTA 2,5 mM, CaCl_2 4 mM.
- B. Tampón de activación de PKC 5X: 1,6 mg/ml de fosfatidilserina, 0,16 mg/ml de diacilglicerol, Tris 100 mM, pH 7,5, MgCl_2 50 mM, 9-mercaptoetanol 5 mM.
- C. ^{33}P -ATP preparado diluyendo 1,0 μl de ^{33}P -ATP [10 mCi/ml] en 100 μl de una reserva 100 μM de ATP no marcado.
- D. Proteína básica de mielina (350 $\mu\text{g}/\text{ml}$, UBI) diluida en agua.
- E. PKC (50 ng/ml, N° de catálogo UBI 14-115) diluido en 0,5 mg/ml de BSA.
- F. Solución de trabajo de PKC/Proteína básica de mielina: preparada mezclando 5 volúmenes de cada uno de tampón de coactivación de PKC y proteína básica de mielina con 10 volúmenes de cada uno de tampón de activación de PCK y PKC.

Los ensayos se realizaron en placas de ensayo de 96 pocillos profundos. Se añadió inhibidor o vehículo (10 TI) a 5,0 μl de ^{33}P -ATP. Se iniciaron las reacciones con la adición de la solución de trabajo de PKC/proteína básica de mielina y mezclando. Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 20 min. Las reacciones se detuvieron añadiendo 50 T1 de EDTA 100 mM y pirofosfato de sodio 100 mM y mezclando. La proteína básica de mielina fosforilada se recogió en membranas de PVDF en placas de filtro de 96 pocillos y se cuantificó mediante conteo de centelleo.

Los compuestos de la presente invención descritos en los Esquemas y Tablas se analizaron en el ensayo descrito anteriormente y se encontró que tenían una $\text{CI}_{50} \leq 50 \text{ M}$ frente a una o más de Akt1, Akt2 y Akt3.

Ejemplo 5Ensayos basados en células para determinar la inhibición de Akt/PKB

5 Las células (por ejemplo LnCaP o una línea celular tumoral PTEN^{-/-} con Akt/PKB activada) se plaquearon en placas 100 mM. Cuando las células fueron aproximadamente confluyentes al 70 u 80 %, las células se realimentaron con 5 ml de medios recientes y se añadió el compuesto de ensayo en solución. Los controles incluyeron células no tratadas, células tratadas con vehículo y células tratadas bien con LY294002 (Sigma) o bien con wortmanina (Sigma) a 20 μ M o 200 nM, respectivamente. Las células se incubaron durante 2, 4 o 6 horas, y los medios se eliminaron, las

10 células se lavaron con PBS, se rasparon y se transfirieron a un tubo de centrifugación. Se centrifugaron y volvieron a lavar con PBS. Finalmente, el sedimento celular se resuspendió en tampón de lisis (Tris 20 mM, pH 8, NaCl 140 mM, EDTA 2 mM, Tritón al 1 %, pirofosfato de sodio 1 mM, fosfato de 9-glicerina 10 mM, NaF 10 mM, NaVO₄ 0,5 mM, microsistina 1 M y cóctel inhibidor de Proteasa 1x), se dispuso en hielo durante 15 minutos y se removió ligeramente para lisar las células. El lisado se hizo girar en una ultracentrifugadora de tablero Beckman a 100.000 x g a 4 °C

15 durante 20 min. La proteína del sobrenadante se cuantificó mediante un protocolo estándar de Bradford (BioRad) y se almacenó a -70 °C hasta que se necesitó.

Las proteínas se inmunoprecipitaron (IP) a partir de lisados aclarados como sigue: para Akt1/PKBI, se mezclaron los lisados con sc-7126 (D-17) de Santa Cruz en NETN (NaCl 100 mM, Tris 20 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM, NP-40 al 0,5

20 %) y se añadió agarosa de proteína A/G (Santa Cruz sc-2003). Para Akt2/PKB β , se mezclaron los lisados en NETN con agarosa anti-Akt2 (Upstate Biotechnology N° 16-174) y para Akt3/PKBK, se mezclaron los lisados en NETN con agarosa anti-Akt3 (Upstate Biotechnology N° 16-175). Los IP se incubaron durante toda una noche a 4 °C, se lavaron y se separaron mediante SDS-PAGE.

25 Los análisis de inmunotransferencia (Western) se usaron para analizar la Akt total, pThr308 Akt1, pSer473 Akt1, y los sitios de fosforilación correspondientes de Akt2 y Akt3, y dianas posteriores de Akt usando anticuerpos específicos (Cell Signaling Technology): anti-Akt total (N° de cat. 9272), anti-fosfoAkt serina 473 (N° de cat. 9271) y anti-fosfoAkt treonina 308 (N° de cat. 9275). Después de incubar con el anticuerpo primario apropiado diluido en PBS + leche seca no grasa al 0,5 % (NFDM) a 4 °C durante toda una noche, las manchas se lavaron, se incubaron

30 con anticuerpo secundario marcado con peroxidasa de rábano picante (HRP) en PBS + NFDM al 0,5 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Se detectaron proteínas con reactivos de ECL (Amersham/Pharmacia Biotech RPN2134).

Ejemplo 6

35

Activación de Akt estimulada por heregulina

Las células MCF7 (una línea celular de cáncer de mama humano que es PTEN^{+/+}) se plaquearon a 1 x 10⁶ células por placa de 100 mM. Cuando las células fueron confluyentes al 70 – 80 %, se realimentaron con 5 ml de medios exentos de suero y se incubaron durante toda una noche. La mañana siguiente se añadió compuesto y las células se incubaron durante 1-2 horas, después de ese periodo se añadió heregulina (para inducir la activación de Akt) durante 30 minutos y las células se analizaron tal como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 7

45

Inhibición de crecimiento tumoral

La eficacia *in vivo* de un inhibidor del crecimiento de células cancerosas se puede confirmar mediante varios protocolos bien conocidos en la técnica.

50

Las líneas celulares tumorales humanas que presentan una desregulación de la ruta de PI3K (tales como LnCaP, PC3, C33a, OVCAR-3, MDA-MB-468, A2780 o similares) se inyectaron por vía subcutánea en el flanco izquierdo de ratones pelados hembra de 6-10 semanas de edad (también ratones machos [de edad 10-14 semanas] se usaron para xenotransplantes de tumores de próstata [LnCaP y PC3]) (Harlan) el día 0. Los ratones se asignaron aleatoriamente a un grupo de tratamiento de vehículo, compuesto o combinación. La administración por vía subcutánea diaria comienza el día 1 y continúa durante la duración del experimento. Alternativamente, el compuesto de ensayo del inhibidor se puede administrar mediante una bomba de infusión continua. El compuesto, la combinación o el vehículo se administra a un volumen total de 0,2 ml. Los tumores se escinden y se pesan cuando todos los animales tratados con vehículo presentaron lesiones de 0,5-1,0 cm de diámetro, típicamente de 4 a 5,5

55 semanas después de que se inyectaran las células. Se calcula el peso promedio de los tumores de cada grupo de tratamiento para cada línea celular.

60

Ejemplo 8Ensayo multiplex de manchas

5 Este procedimiento describe un inmunoensayo tipo sándwich usado para detectar múltiples proteínas fosforiladas en el mismo pocillo de una placa de formato de 96 pocillos. Los lisados celulares se incuban en placas de 96 pocillos en los que se disponen anticuerpos de captura diferentes en manchas distintas espacialmente en el mismo pocillo. Se añaden anticuerpos policlonales de conejo específicos de fosforilación y el complejo se detecta mediante un anticuerpo anticonejo marcado con una etiqueta electroquimioluminescente.

10 Placas LNCaP de 96 pocillos +/- compuestos:

15 Centrifugar en Beckman J6 a 1200 rpm 10 minutos, aspirar los medios. Añadir 50 µl/pocillo de TBS (Pierce N° 28376-Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM) + Tritón X-100 al 1 % + inhibidores de proteasa y fosfatasa. Envolver en envoltura de plástico, situar en un congelador a -70 °C hasta que se haya congelado completamente. Bloquear placas Multiplex (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, Estados Unidos) con Bloqueador A al 3 % en tampón de lavado de Tris 1X, 150 µl/pocillo. Cubrir con sellador de placa, incubar en agitador de Micromix 2 horas a temperatura ambiente (mínimo). Lavar con RCM 51 1X (TTBS). Descongelar las placas de lisado celular sobre hielo, añadir 40 µl de lisado/pocillo a las placas bloqueadas. Cubrir con sellador de placas, incubar en un agitador Micromix a 4 °C durante toda la noche. Lavar con 1X RCM 51. Diluir con anticuerpos secundarios en bloqueador A al 1 % en tampón de lavado Tris 1X: anti fosfo AKT (T308), anti-fosfo tuberina (T1462), solo o en combinación. Añadir 25 µl/pocillo, cubrir con sellador de placa, incubar en agitador Micromix a temperatura ambiente 3 horas. Lavar con RCM 51 1x. Diluir Ru-GAR en Bloqueador A al 1 % en tampón de lavado de Tris 1X. Añadir 25 µl/pocillo, cubrir con sellador de placa, incubar en agitador Micromix a temperatura ambiente durante 1 hora. Lavar con 1X RCM 51. Diluir con tampón de lectura T 4X a 1X con agua, añadir 200 µl de tampón de lectura diluido/pocillo. Leer en un Sector 6000 Imager.

Inhibidores de proteasa y fosfatasa:

30 Microcistina-LR, Calbiochem N° 475815 a una concentración final 1 µM (reserva = 500 µM).
 Calbiochem N° 524624, Set I 100X
 Calbiochem N° 524625, Set II 100X
 Calbiochem N° 539134, Set III 100X
Anti Fosfo AKT (T308):
 35 Cell Signaling Technologies N° 9275

Anti FosFo Tuberina (T1462):

40 Purificado por afinidad de Covance (Conejos MS 2731/2732)
Ru-GAR = Antirratón de cabra rutenilado
Tampón de lavado de Tris 10X, Bloqueador A y tampón de lectura T 4X
RCM 51 10X (TTBS 10X, RCM 51)
 1X = Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 140 mM, Tween-20 al 0,1 %

Ejemplo 9Ensayo basado en células (*in vivo*)

50 Este procedimiento describe un ensayo de actividad basado en células (*in vivo*) para la serina/treonina quinasa de Akt. La Akt activada endógena es capaz de fosforilar un sustrato de Akt específico (GSK3β) que está biotinilado. La detección se lleva a cabo mediante fluorescencia resuelta de tiempo homogéneo (HTRF) usando un anticuerpo acoplado a criptato de europio [Eu(K)] específico para el fosfopéptido y fluoróforo XL665 ligado a estreptavidina que se unirá al resto de biotina en el péptido. Cuando el [Eu(K)] y el XL665 están en proximidad (es decir unidos a la misma molécula de fosfopéptido) tiene lugar una transferencia de energía no radiactiva del [Eu(K)] al XL665, seguida por emisión de luz de XL665 a 665 nm.

El ensayo se puede usar para detectar inhibidores de las tres isozimas de Akt (Akt1, Akt2, y Akt3) a partir de múltiples especies diferentes si existen anticuerpos específicos para cada una.

60 MATERIALES Y REACTIVOS

- A. Placas de 96 pocillos de fondo plano de microvaloración de cultivos celulares, Corning Costar, N° de catálogo 3598.
 B. Placas de 96 pocillos recubiertas de proteína A Reacti-Bind, Pierce, N° de catálogo 15130.
 65 C. Placas de 96 pocillos recubiertas de proteína G Reacti-Bind, Pierce, N°. de catálogo 15131.
 D. Agitador Micromix 5.

- E. Placas de microvaloración de fondo en U Microfluor®, Dynex Technologies, Nº de catálogo 7205.
 F. Lavador de placas de 96 pocillos, Bio-Tek Instruments, Nº de catálogo EL 404.
 G. Analizador de microplacas HTFR Discovery®, Packard Instrument Company.

5 SOLUCIONES TAMPÓN

- A. Tampón de lisis celular de quinasa IP TBS 1X; Tween 20 al 0,2 %; cóctel inhibidor de proteasas III 1X (la reserva es 100X, Calbiochem, 539134); cóctel inhibidor de fosfatasas I 1X (la reserva es 100X, Calbiochem, 524624) y cóctel inhibidor de fosfatasas II 1X (la reserva es 100X, Calbiochem, 524625).
 10 B. Tampón de ensayo 10X: Hepes 500 mM, pH 7,5; PEG al 1 %; EDTA 1 mM; EGTA 1 mM y β-glicerofosfato 20 mM.
 C. Tampón de ensayo de quinasa IP: Tampón de ensayo 1X; KCl 50 mM; ATP 150 μM; MgCl₂ 10 mM; glicerina al 5 %; DTT 1 mM; 1 comprimido de cóctel inhibidor de proteasa por 50 ml de tampón de ensayo; y BSA al 0,1 %.
 15 D. Solución de Sustrato GSK3β: Tampón de ensayo de quinasa IP; y péptido GSK3β biotinilado 500 nM.
 E. Tampón de Lance: Hepes 50 mM, pH 7,5; BSA al 0,1 %; y Tritón X-100 al 0,1 %.
 F. Tampón de detención de Lance Tampón de Lance; y EDTA 33,3 mM.
 Tampón de detección de Lance: Tampón de Lance; 13,3 μg/ml de SA-APC ; y EuK Ab a-fosfo (Ser-21) GSK3β 0,665 nM.

20 Ensayo de múltiples etapas de inmunoprecipitación de quinasa Akt

Día 1

- A. Etapa de sembrado de células C33a: plaquear 60.000 células C33/pocillo en placa de microvaloración de 96 pocillos.
 25 B. Incubar las células durante toda la noche a 37 °C.

Día 2

- D. Etapa de adición de compuesto: añadir compuestos en medios frescos (alfa-MEM/FBS al 10 %, temperatura ambiente) a una placa de 96 pocillos de lo anterior e incubar durante 5 horas en incubador de cultivo de tejido.
 E. Etapa de lisis celular: aspirar medios y añadir 100 μl de tampón de lisis celular de quinasa IP.
 F. Congelar la placa de microvaloración de 96 pocillos a -70 °C
 (NOTA: esta etapa puede realizarse durante un mínimo de 1 hora o durante toda la noche.)
 35

Día 3

- G. Etapa de recubrimiento de la placa de 96 pocillos de proteína A/G: añadir una concentración apropiada de anticuerpo α-Akt (Akt1, Akt2, o Akt3) en 100 μl de PBS a los siguientes pocillos:
 40
- | | |
|--|---|
| α-Akt 1 (20 ng/pocillo/100 ul) | B2 >>>>> B 10 / filas B - G / placa de Akt1 |
| α-Akt 2 (50 ng/pocillo/100 ul) | B2 >>>>> B 10 / filas B - G / placa de Akt2 |
| IgG de conejo (150 ng/pocillo/100 ul): | B11-G11 en cada placa (Akt1 y Akt2) |

- H. Incubar en la cámara fría (+4 °C) durante 4 horas en el Micromix 5 (Forma 20; Actitud 2) (NOTA: la actitud depende de cual sea la máquina de Micromix 5).
 I. Aspirar solución de anticuerpo α-Akt y añadir 100 μl de PBS a cada pocillo.
 J. Etapa de inmunoprecipitación de Akt: a 100 μl de PBS de la etapa (I) añadir 5 μl de lisado de células descongeladas para placas de Akt1 y 10 μl de lisado de células descongeladas para placas de Akt2. NOTA: lisado de células descongeladas en hielo. Lisado fundido de mezcla pipeteando arriba y abajo 10X antes de transferir a placas de anticuerpos. Mantener las placas de lisado celular en hielo. Después de la transferencia del lisado celular a las placas de anticuerpos recongelar las placas de lisado celular a -70 °C. K. Incubar en la cámara fría (+4 °C) durante toda una noche en agitador de Micromix 5 (forma 20, actitud 3).
 50

55 Día 4

- L. Etapa de lavado de placa de inmunoprecipitación: lavar placas de 96 pocillos 1X con TTBS (RCM 51, 1X = 2 ciclos) usando el lavador de placas de 96 pocillos. Cargar los pocillos con TTBS e incubar durante 10 minutos. Lavar las placas de 96 pocillos 2X con TTBS. (NOTA: cebar el lavador de placa antes de usar. Comprobar los depósitos de tampones, asegurándose de que están llenos y 2).
 60 M. Etapa de lavado manual de placas: añadir 180 μl de tampón de ensayo de quinasa IP.
 N. Inicio de la reacción de enzima Akt: aspirar sobrenadante: añadir 60 μl de solución de sustrato de GSK3β.
 O. Incubar durante 2,5 horas en agitador Micromix 5 a TA. NOTA: el tiempo de incubación debería ajustarse de modo que la relación Columna 10/Columna 11 no sea > 10.
 65 P. Combinar 30 μl de tampón de detección de Lance con 30 μl de tampón de detención de Lance (60 μl totales/pocillo) y añadir a placas negras de 96 pocillos de fondo en U de Microfluor.

ES 2 409 168 T3

Q. Detención de la reacción enzimática de Akt: transferir 40 µl de mezcla de reacción enzimática de Akt de la placa de 96 pocillos de proteína A/G de la etapa (O) a placas negras de 96 pocillos de fondo en U de Microfluor de la etapa (P).

5 U. Incubar a temperatura ambiente durante 1-2 horas en agitador Micromix 5 (forma 20, actitud 3), después leer con el analizador de microplacas HTRF de Discovery usando el programa de Akt.

Tampón de lisis celular de quinasa IP

100 µl por pocillo

10

	8 ml (1 placa)		45 ml (6 placas)
1X TBS	7744 µl		NA
Tween 20	20 µl		NA
1X Cóctel inhibidor de proteasa III	80 µl		NA
1X Cóctel inhibidor de fosfatasa I			450 µl
1X Cóctel inhibidor de fosfatasa II	80 µl		450 µl
Microcistina LR (500X)			450 µl
	80 µl		90 µl

Tampón de ensayo de quinasa IP

100 µl por pocillo

15

	8 ml (1 placa)		50 ml (3 placas)
10X Tampón de ensayo	800 µl		5 ml
KCl 1 M	400 µl		2,5 ml
ATP 250 mM	4,8 µl		30 µl
1M MgCl ₂	80 µl		500 µl
Glicerina	400 µl		2,5 ml
DTT 1 M	8 µl		50 µl
Cóctel inhibidor de proteasa	1 comprimido/50 ml		1
BSA al 10 %	80 µl		500 µl
di dH ₂ O	6227,2 µl		38,9 ml

Solución de sustrato GSK3β

60 µl por pocillo

20

	5 ml (1 placa)		7 ml
Tampón de ensayo de quinasa IP	5 ml		-
péptido GSK31β 1 mM	2,5 µl		3,5 µl

Tampón de detención de Lance

30 µl por pocillo

25

	3 ml (1 placa)	5 ml	5 ml
1X tampón de Lance	2800,2 µl		
EDTA 0,5 M	199,8 µl		

Tampón de detección de Lance

30 µl por pocillo

30

	3 ml (1 placa)		5 ml
SA-APC (1 mg/ml en ddH ₂ O, diluida 1/75,2 en tampón de Lance)	40 µl		66,7 µl
EuK Ab a-fosfo (Ser 21)GSK3β (680 nM, diluido 1/1133 en tampón de Lance)	2,7 µl		4,5 µl

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Merck & Co., Inc.
 Armstrong, Donna
 5 Kelly III, Michael J.
 Layton, Mark
 Liang, Jun
 Li, Yiwei
 Hu, Essa H.
 10 Rodzinak, Kevin
 Rossi, Mike
 Sanderson, Phil
 Wang, Jiabing

15 <120> INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD AKT

<130> MS0063Y

<160> 16
 20 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
 <211> 10
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética
 30

<400> 1
 ctgcgccgc 10

<210> 2
 <211> 14
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 40 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

<400> 2
 gtacgccc gcag 14

45 <210> 3
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

<400> 3
 cgcaattca gatctacat gagcgacgtg gctatttg 39
 55

<210> 4
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60

<220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

<400> 4
 65 cgctctagag gatcctcagg ccgtgctgct ggc 33

<210> 5
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

 <400> 5
 10 gtacgatgct gaacgatc ttcg 24

 <210> 6
 <211> 45
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

 <400> 6
 20 gaatacatgc cgatgaaag cgacgggct gaagagatgg aggtg 45

 <210> 7
 <211> 45
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética
 30
 <400> 7
 cccctcatc tctcagccc cgtcgtttc catcgcatg tattc 45

 <210> 8
 <211> 36
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

 <400> 8
 gaattcagat ctaccatgag cgatgttacc attgtg 36

 45 <210> 9
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

 <400> 9
 55 tctagatctt attctcgtcc acttgcaag 30

 <210> 10
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética

 <400> 10
 65 ggtaccatgg aatacatgcc gatggaaagc gatgtacca ttgtgaag 48

<210> 11
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética
 <400> 11
 10 aagcttagat ctaccatgaa tgagggtctct gtc 33
 <210> 12
 <211> 30
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética
 20 <400> 12
 gaattcggat cctcactcgc ggatgctggc 30
 <210> 13
 <211> 49
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ADN completamente sintética
 30 <400> 13
 ggtaccatgg aatacatgcc gatggaaaat gaggtgtctg tcatcaaag 49
 <210> 14
 <211> 6
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia de aminoácidos completamente sintética
 <400> 14
 Glu Tyr Met Pro Met Glu
 1 5
 45 <210> 15
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos completamente sintética
 <400> 15
 Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly
 1 5 10
 55 <210> 16
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos completamente sintética

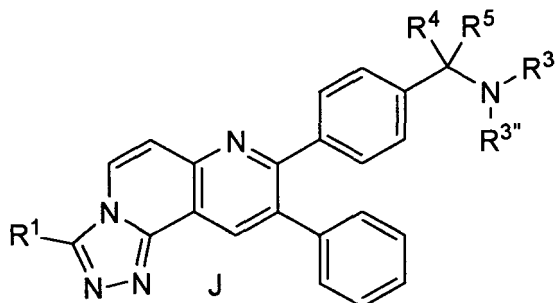
<400> 16

Lys Lys Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly
1 5 10 15

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula J:



5

en la que:

a es 0 o 1; b es 0 o 1; m es 0, 1 o 2;

10 R^1 está seleccionado de entre: CF_3 , H, oxo, $(C=O)_aO_b$ -alquilo (C_1-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -alquenilo (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -alquinilo (C_2-C_{10}), CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo (C_1-C_6), $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo (C_3-C_8), $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m$ -alquilo (C_1-C_{10}) y $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, estando dichos alquilo, arilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados de R^6 ;

15 R^3 y $R^{3''}$ están seleccionados independientemente de entre: CF_3 , H, oxo, $(C=O)_aO_b$ -alquilo (C_1-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -alquenilo (C_2-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -alquinilo (C_2-C_{10}), CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo (C_1-C_6), $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo (C_3-C_8), $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m$ -alquilo (C_1-C_{10}), alquil (C_1-C_6)-heterociclilo y $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, estando dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados de R^6 ; o R^3 y $R^{3''}$ se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar una piperidina o pirrolidina que puede estar

20 opcionalmente sustituida con uno a cinco sustituyentes seleccionados de R^6 ;
 R^4 y R^5 son independientemente: H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre: OH y halo; y pudiendo tomarse R^4 y R^5 conjuntamente para formar un cicloalquilo (C_3-C_7), pudiendo estar dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de R^6 ;

25 R^6 es: CF_3 , $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -arilo, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, CO_2H , halo, CN, OH, O_b -perfluoroalquilo C_1-C_6 , $O_a(C=O)_bNR^7R^8$, oxo, CHO, $(N=O)R^7R^8$, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m$ -alquilo (C_1-C_{10}) o $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , estando dichos alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados de R^{6a} ;

30 R^{6a} está seleccionado de entre: CF_3 , $(C=O)_aO_b$ -alquilo (C_1-C_{10}), O_a -perfluoroalquilo (C_1-C_3), alquilenilo (C_0-C_6)- $S(O)_mR^a$, SH, oxo, OH, halo, CN, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquilenilo (C_0-C_6)-arilo, alquilenilo (C_0-C_6)-heterociclilo, alquilenilo (C_0-C_6)- $N(R^b)_2$, $(C=O)_aNR^b_2$, $C(O)R^a$, alquilenilo (C_0-C_6)- CO_2R^a , $C(O)H$ y alquilenilo (C_0-C_6)- CO_2H , estando dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre R^6 , OH, alcoxi (C_1-C_6), halógeno, CO_2H , CN, $O_a(C=O)_b$ -alquilo (C_1-C_6), oxo y $N(R^b)_2$;

35 R^7 y R^8 están seleccionados independientemente de entre: CF_3 , H, $(C=O)_aO_b$ -alquilo (C_1-C_{10}), $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo (C_3-C_8), $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), SH, SO_2R^a y $(C=O)_aNR^b_2$, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados de R^{6a} , o R^7 y R^8 pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S, estando dicho heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{6a} ;

40 R^a es alquilo (C_1-C_6), NR^b_2 , cicloalquilo (C_3-C_6), arilo o heterociclilo; y

45 R^b es independientemente: H, alquilo (C_1-C_6), NH_2 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo (C_3-C_6), $(C=O)_aO_b$ -alquilo (C_1-C_6) o $S(O)_mR^a$;

arilo es un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático;

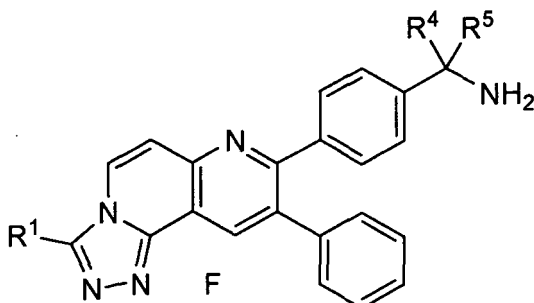
heterociclilo es un heterociclo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos;

50

o una sal, tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ está seleccionado de entre: H, oxo, NH₂, OH, SH, O_a-alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con R^{6a}.
o una sal, tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 3. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula F:



en la que:

10 R⁴ y R⁵ son independientemente: H y alquilo (C₁-C₆), en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de entre: OH y halo; en la que R⁴ y R⁵ pueden estar unidos para formar un cicloalquilo (C₃-C₇); y R¹ está seleccionado de entre: H, oxo, NH₂, OH, SH, O_a-alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con R^{6a}.

15 o una sal, tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto que está seleccionado de entre:

20 9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina;
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol;
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina;
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol;
3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
25 3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
3-[(4-metilpiperain-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
2-({[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil}amino)etanol;
30 8-(4-Aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol;
1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;
4-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-bencilamina;
8-[4-(Aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina;
35 1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;
9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridina;
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
40 [9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metilcarbamato de terc-butilo;
[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;
45 5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
50 9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

- 3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
- 5 3-(1H-bencimidazol-6-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
- 10 3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina;
- 15 9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
- 20 3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina;
4-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol;
- 25 3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol;
2-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol;
- 30 1-[4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]piperidina-4-carboxamida;
1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]piperidina-4-carboxamida;
- 35 9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
- 40 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
- 45 3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
N-[2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-N-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]amina;
- 50 N¹-(2-hidroxifenil)-N³-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-beta-alaninamida;
1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]piperidina-4-carboxamida;
- 55 5-[[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]amino]metil]piridin-2-ol;
N¹,N¹,2,2-tetrametil-N³-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propano-1,3-diamina;
- 60 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina;
2-fluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina;
2,2-difluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina;
2,3-dihidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina;
- 65 4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]ciclohexanamina;
4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]ciclohexanamina;
3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina;
- 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina;
- 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina;
- 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)]1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]propan-1-amina;
- {[8-(4-[[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo;
- N-[4-[3-(amoniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-amina;
- [9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;
- N³-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-N₁-(2-hidroxifenil)-beta-alaninamida;
- (8-{4-[[ciclohexilamino]metil}fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;
- N³-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil]-N'-(4-hidroxifenil)-beta-alaninamida;

- [9-fenil-8-(4-[[4-(5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]metil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;
- 1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencil}piperidina-4-carboxamida;
- 5 {8-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;
- 1-[4-(9-fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(1-oxidopiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(4-fluorofenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]benzonitrilo;
- 10 4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 1-[4-[3-(1-oxidopiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 5-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]iridina-2-ol;
- 1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 15 1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-(9-fenil-3-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 20 1-[4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 25 1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- {8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanamina;
- {8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;
- 1-[4-[9-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetil)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(1H-tetraazol-1-ilmetil)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 30 8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina-3-carboxamida;
- 1-[4-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-[(metilsulfonil)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- {8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]acetoniitrilo;
- 2-[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]etanol;
- 35 N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil)acetamida;
- 4-[3-(2-metilimidazol[1,2-a]piridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-(3-imidazol[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1,2-bencisoxazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 40 1-[4-[3-imidazol[2,1-b]][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-[3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 45 1-[4-[3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-[(2S)-pirrolidin-2-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-[3-(1-aminoetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 1-[4-[3-(1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 50 1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-(trifluorometil)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 55 1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(3-metil-2H-3lambda⁵-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-[3-(6-clorimidazol[1,2-a]piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 1-[4-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-[3-(5-ciclopropil-4H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 60 1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-[9-fenil-3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;
- 1-[4-[9-fenil-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 1-[4-[3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 65 1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina;
- 4-[9-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]bencilamina;

- 1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotien-1-il)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}propan-2-amina;
1-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}etano-1,2-diol;
5 4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}imidazolidin-2-ona;
(2R)-2-amino-2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}etanol;
(2R)-2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}-2-(metilamino)etanol;
1-{4-[3-(5-etilisoxazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
5-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
10 6-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona;
6-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}piridazin-3(2H)-ona;
N-(4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)acetamida;
1-{4-[3-(4-fenoxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
1-{4-[3-(1H-bencimidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
15 (4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}fenil}metanol;
4-[3-(4-ciclohexilfenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-t]-1,6-naftiridin-8-il}bencilamina;
4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
1-{4-[3-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
4-[9-fenil-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}bencilamina;
20 1-{4-[3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
1-{4-[3-(1-butil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
1-{4-[3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
5-({[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino}metil)piridin-2-ol;
1-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]metanamina;
25 N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amina;
1-{4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}metanamina;
1-{4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}metanamina;
N-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]acetamida;
4-({[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)bencil]amino}metil)fenol;
30 1-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanamina;
9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
1-{4-[3-(1H-lmidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
35 1-{4-[9-fenil-3-(3H-1lambda⁴,3-tiazol-5-il)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-4lambda⁵-(1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
4-[9-Fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}bencilamina;
1-{4-[3-(azetidid-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
40 1-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)piperidina-4-carboxamida;
1-{4-[3-(morfolin-4-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
2-({[8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil}amino)etanol;
1-{4-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina;
4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}bencilamina;
45 N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N-metilamina;
N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N,N-dimetilamina;
[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanol;
{4-[3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanol;
1-{4-(9-Fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}etanol;
50 9-fenil-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
9-fenil-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol;
1-{4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil}ciclopropanamina;
1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclopropanamina;
55 1-{4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclopropanamina;
1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclopropanamina;
1-{4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclopropanamina;
1-{4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclopropanamina;
60 (1R)-1-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;
(1R)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;
(1R)-1-[4-(9-Fenil-3-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)](1,2,4)triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil]etanamina;
(1R)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil]etanamina;
(1R)-1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil]etanamina;
65 (1R)-1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil]etanamina;
(1R)-1-[4-(3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;

- (1R)-1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;
 (1R)-1-[4-(9-Fenil[[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-1-amina;
 2-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina;
 2-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]propan-2-amina;
 5 3-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)piridina;
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-5-piridin-4-il-2-furamida;
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-5-piridin-3-il-2-furamida;
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-5-piridin-3-il-1H-pirrol-3-carboxamida;
 2-hidroxi-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
 10 (2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo;
 4-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)morfolina;
 2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetanamina;
 4-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-2-oxoetil)piridina;
 2-(2-dihidroxi-6-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino)-2-oxoetil)pirimidina;
 15 2-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino)-2-oxoetil)piridina;
 3-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino)-2-oxoetil)piridina;
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-pirazin-2-ilacetamida;
 3-metil-9-fenil-8-[4-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil]fenil[[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 2-(2-hidroxi)fenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
 20 2-(3-hidroxi)fenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
 2-(4-hidroxi)fenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
 2-(3,4-dihidroxi)fenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-fenilacetamida;
 3-metil-9-fenil-8-(4-(((piridin-3-ilcarbonil)amino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 2-hidroxi-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]benzamida;
 25 2-(4-hidroxi)fenil)-2-metil-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propanamida;
 4-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino]-4-oxobutanoato de metilo;
 2-hidroxi-*N*-(2-[[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]amino)-2-oxoetil)benzamida;
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)acetamida;
 30 3-metil-9-fenil-8-(4-[[quinolin-3-ilcarbonil]amino]metil)fenil[[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida;
N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)acetamida;
 8-(4-[[1*H*-bencimidazol-1-ilacetil]amino]metil)fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 8-(4-[[1*H*-bencimidazol-2-ilacetil]amino]metil)fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 35 2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
 2-(1*H*-indazol-1-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
 2-(5,6-dimetil-4-oxotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-
 il)encil]acetamida;
 3-metil-8-[4-(((6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)carbonil)amino)metil]fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 40 2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
 3-ciano-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]propanamida;
 3-metil-9-fenil-8-(4-[[3-piridin-3-ilpropanoil]amino]metil)fenil[[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[piridin-3-ilacetil]amino]metil)fenil[[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il-8-(4-[[piridin-3-ilacetil]amino]metil)fenil[[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 45 *N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]acetamida;
N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]-
 2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida;
 {2-[[4-(3-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil](3-hidroxi-2,2-
 dimetilpropil)amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo;
 50 3-metil-9-fenil-8-(4-[[1-(piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
 3-metil-9-fenil-8-(4-[[1-(quinolin-3-ilcarbonil)amino]ciclopropil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;
N-[1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]ciclopropil]-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida;
 3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-[[1-(piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil]fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-
 naftiridina;
 55 *N*-{1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida;
N-{1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}acetamida;
N-{1*R*)-1-[4-(3-hidroxi)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida;
N-{1-metil-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}acetamida;
N-{1-metil-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)encil]etil}acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, para su uso en terapia.
- 5 7. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento o la prevención del cáncer.
- 10 8. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento o la prevención de afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de Akt.
9. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, y agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerosos.
- 15 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.