

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 070**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2010 E 10707251 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2401275**

54 Título: **Diazaheteroarilos broncodilatadores novedosos**

30 Prioridad:

**24.02.2009 US 155027 P**

**28.08.2009 SE 0950620**

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

**29.11.2013**

73 Titular/es:

**RESPIRATORIUS AB (100.0%)**

**Magistratsvägen 10**

**22643 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**JOHANSSON, MARTIN;**

**THORNQVIST-OLTNER, VIVECA;**

**TOFTERED, JÖRGEN;**

**WENSBO, DAVID y**

**DALENCE, MARIA**

ES 2 432 070 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

Diazaheteroarilos broncodilatadores novedosos

5                    Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos broncorrelajantes novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a un método de tratamiento o alivio de estados acompañador por broncoconstricción y/o vasoconstricción, mediante el uso de tales compuestos.

10                   Antecedentes

15 El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades que afectan al sistema respiratorio, que padecen millones de personas. Estas enfermedades se consideran actualmente enfermedades inflamatorias y los síntomas comprenden constricción de las vías respiratorias. El tratamiento común de la broncoconstricción asociada implica el uso de beta-agonistas, tales como terbutalina y formoterol, y anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio.

20 La hipertensión, es decir, la tensión arterial alta, aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, infartos de miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. Los medicamentos usados actualmente para el tratamiento de la hipertensión incluyen la administración de beta-bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II. La vasoconstricción da como resultado un aumento en la tensión arterial.

25 Los tratamientos para la prevención, revocación o reducción de la broncoconstricción y vasoconstricción son en muchos modos insuficientes y hay una necesidad de tratamientos alternativos.

30 Más específicamente, hay una necesidad de compuestos que sean también eficaces en la prevención o revocación de la broncoconstricción dentro de las vías respiratorias pequeñas, tales como las vías respiratorias humanas que tienen un diámetro de menos de 2,0 mm. Se cree que un efecto de broncodilatación (vías respiratorias no cartilagosas de 2,0 mm o menos de diámetro interno) es de mayor relevancia para el alivio observado clínicamente de síntomas en EPOC (es decir, dificultad para respirar), y quizá incluso en asma grave, en comparación con la broncodilatación de bronquios más grandes (más de 2 mm de diámetro interno), debido a la mayor área superficial total asociada con los primeros.

40 Además, hay una necesidad de compuestos que sean eficaces en la prevención o revocación de la broncoconstricción, cuyos mecanismos difieran de los mecanismos establecidos farmacológicos de broncodilatación y preferiblemente que sean eficaces en la prevención o revocación de la broncoconstricción dentro de las vías respiratorias pequeñas. Por consiguiente, hay una necesidad de compuestos que sean eficaces en la prevención o revocación de la broncoconstricción y que no afectan a receptores adrenérgicos o muscarínicos ni aumenten los niveles de AMPc a través de la inhibición de enzimas fosfodiesterasas, tales como la enzima PDE3A.

El documento US 4.031.103 da a conocer derivados de naftiridina 2-amino-5,7-disustituidos y de naftiridin-2(1H)-ona 5,7-disustituidos con propiedades broncodilatadoras e hipotensoras preparados mediante la reacción de 2,6-diaminopiridina con una beta-dicetona apropiada proporcionando los productos de 2-amino.

5

El documento US 5.753.666 da a conocer quinolona-3-carboxamidas sustituidas con 1-alquilo que tienen utilidad terapéutica mediante su inhibición de fosfodiesterasa IV esterasa y/o actividad de factor de necrosis tumoral.

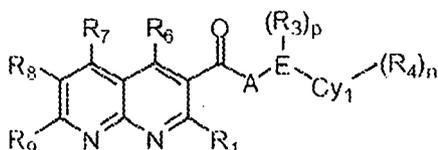
10

### Sumario

La presente invención busca mitigar, aliviar, evitar o eliminar al menos una, tal como una o más, de las deficiencias identificadas anteriormente.

15

Por consiguiente, se proporciona, según un aspecto de la invención, un compuesto, que puede representarse con la fórmula general (I)

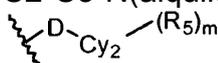


20

en la que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C3, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C1-C3), fluoroalquilo C1-3, O-alquilo C1-C3, O-fluoroalquilo C1-3, N(alquilo C1-C3)<sub>2</sub> en el que el alquilo C1-3 alquilo puede ser igual o diferente, C(O)-alquilo C0-C3, C(O)O-alquilo C0-C3, C(O)N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub> en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente y N(alquil C0-C3)C(O)-alquilo C1-C3; A es NR<sub>2</sub>, O o S, en el que R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C3; E se selecciona del grupo que consiste en alquileno C1-C3, eteno-1,2-diilo, 1-propeno-1,3-diilo y 2-propeno-1,3-diilo; si E se selecciona del grupo que consiste en eteno-1,2-diilo, 1-propeno-1,3-diilo y 2-propeno-1,3-diilo, entonces la estereoquímica del doble enlace puede ser o bien E o bien Z; el número entero "p" es 0 (cero), 1 ó 2; R<sub>3</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C3, alquilen C1-C3-O-alquilo C0-C3, OMe, fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-C3-O-fluoroalquilo C1-3, C(O)O-alquilo C0-C3 y C(O)N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente; R<sub>3</sub>, si está presente, puede estar conectado a cualquiera de los átomos de carbono en E; si "p" es 2, entonces los dos R<sub>3</sub> pueden estar conectados al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono diferentes; Cy<sub>1</sub> es un heteroarilo de 5 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o fenilo; el número entero "n" es 0 (cero), 1 ó 2; R<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-8, fluoroalquilo C1-5, halo, alquilen C0-1-ciano, alquilen C0-8-O-alquilo C0-5, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C0-3, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-3, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquil C0-3)C(O)-alquilo C0-3, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-3, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C3, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo C1-C3, O-alquilen C2-C3-N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, y

35

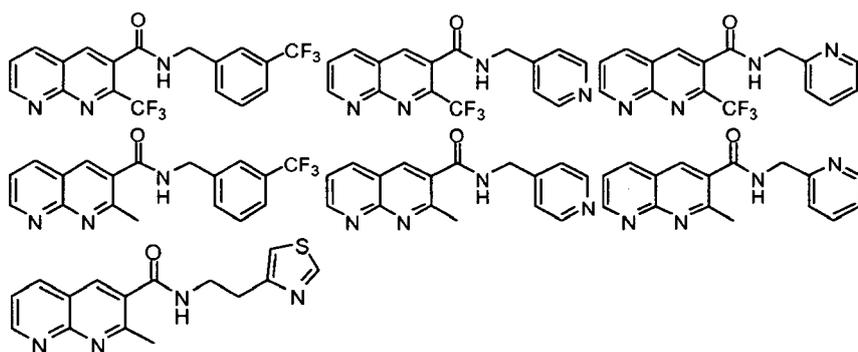
40



45

, en la que D se selecciona del grupo que consiste en alquileno C0-C3, alquilen C0-1-O-alquilen C0-1, alquilen C0-1-OC(O)-alquilen C0-1, alquilen C0-1-C(O)O-

alquileo C0-1, alquilen C0-1-C(O)N(alquil C0-3)-alquileo C0-1, alquilen C0-1-N(alquil C0-3)C(O)-alquileo C0-1, NHSO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, SO<sub>2</sub>, SO, alquilen C0-1-C(O)-alquileo C0-1, alquilen C0-1-N(alquil C0-3)-alquileo C0-1 y S; Cy<sub>2</sub> es un heteroarilo de 5 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, fenilo, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8; el número entero "m" es 0 (cero), 1, 2, 3, 4 ó 5; y R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de C-5 alquilo, fluoroalquilo C1-5, halo, alquilen C0-1-ciano, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-3, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-3, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquil C0-3)C(O)-alquilo C0-3, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-3, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, alquilen C0-3-C(O)N(alquileo C4-5), nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C3, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C3, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo C1-C3, y O-alquilen C2-C3-N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente; si Cy<sub>2</sub> es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8 y "m" es al menos 2, entonces dos R<sub>5</sub>, que están unidos al mismo átomo de carbono en dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o dicho carbociclo no aromático C3-8, pueden estar conectados entre sí formando un anillo de espiro de 3, 4 ó 5 miembros; siendo dicho anillo de espiro un carbociclo no aromático o un heterociclo no aromático; si Cy<sub>2</sub> es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8 y "m" es al menos 2, entonces dos R<sub>5</sub>, que están unidos a átomos diferentes en dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o dicho carbociclo no aromático C3-8, pueden estar conectados entre sí formando un puente de alquileo C0-3; siendo por tanto Cy<sub>2</sub> un residuo bicíclico; si Cy<sub>2</sub> es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8, entonces R<sub>5</sub> puede ser un oxígeno con doble enlace (=O), que está unido a un átomo de carbono o de azufre en dicho ciclo; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C1-C3, NH(alquilo C0-C3), fluoroalquilo C1-3, O-alquilo C0-C3, O-fluoroalquilo C1-3, N(alquileo C4-5), morfolinilo, N(alquilo C1-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, y ciano; R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C1-C3 y fluoroalquilo C1-3; como una base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de una sal del mismo, un estereoisómero puro, una mezcla racémica, diastereomérica o escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos y/o la forma tautomérica correspondiente que resulta de una tautomerización ceto-enol; con la condición de que el compuesto no sea ninguno de los siguientes:



40

Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que puede comprender un compuesto según la fórmula (I) o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la invención, un compuesto según la fórmula (I), un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida o una composición farmacéutica tal como se dio a conocer anteriormente puede usarse en terapia.

Según otro aspecto de la invención, un compuesto según la fórmula (I), un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida o una composición farmacéutica tal como se dio a conocer anteriormente puede usarse para prevenir y/o tratar una enfermedad o estado caracterizado por broncoconstricción del aparato respiratorio. Tales enfermedades o estados caracterizados por broncoconstricción del aparato respiratorio pueden ser asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis y displasia broncopulmonar.

Según otro aspecto de la invención, un compuesto según la fórmula (I), un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida o una composición farmacéutica tal como se dio a conocer anteriormente puede usarse para prevenir y/o tratar broncoconstricción.

Según otro aspecto de la invención, un compuesto según fórmula (I), un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida o una composición farmacéutica tal como se dio a conocer anteriormente puede usarse para prevenir y/o tratar enfermedades y trastornos relacionados con disfunción del músculo liso incluyendo hipertensión, hipertensión pulmo-

nar, incontinencia y vejiga sobreactiva, síndrome del intestino irritable, parto prematuro, vasoespasmo, hemorragias subaracnoideas y disfunción eréctil.

5 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método de prevención y/o tratamiento de broncoconstricción del aparato respiratorio. Un método de este tipo comprende la etapa de administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesita tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida.

15 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad o estado caracterizado por broncoconstricción del aparato respiratorio. Un método de este tipo comprende la etapa de administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesita tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida.

Según otro aspecto de la invención, un compuesto según la fórmula (I), un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida o una composición farmacéutica tal como se dio a conocer anteriormente puede usarse para prevenir y/o tratar una enfermedad o estado caracterizado por vasoconstricción respiratoria o sistémica. Adicionalmente, un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad o estado caracterizado por vasoconstricción respiratoria o sistémica puede comprender la etapa de administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesita tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con disfunción del músculo liso incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, incontinencia y vejiga sobreactiva, síndrome

del intestino irritable, parto prematuro, vasoespasmo, hemorragias subaracnoideas y disfunción eréctil. Un método de este tipo comprende la etapa de administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesita tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida.

Además, se definen características ventajosas de diversas realizaciones de la invención en las reivindicaciones dependientes y dentro de la descripción detallada a continuación.

#### Descripción detallada de realizaciones de ejemplo

##### Definiciones:

En el contexto de la presente solicitud e invención, se aplican las siguientes definiciones:

El término “sal de adición” pretende significar sales formadas mediante la adición de un ácido aceptable farmacéutico, tal como ácidos orgánicos o inorgánicos, o una base aceptable farmacéutica. El ácido orgánico puede ser, pero sin limitarse a, ácido acético, propanoico, metanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, málico, cítrico, tartárico, succínico o maleico. El ácido inorgánico puede ser, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico. La base puede ser, pero sin limitarse a, amoniaco e hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. El término “sal de adición” también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente, tales como hidratos y alcoholatos.

Tal como se usa en el presente documento, “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en el presente documento, “alquilo” usado solo o como sufijo o prefijo pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono o si se proporciona un número especificado de átomos de carbono entonces está previsto ese número ese número específico. Por ejemplo, “alquilo C1-6” indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que indica el grupo alquilo es el número entero 0 (cero), está previsto un átomo de hidrógeno como sustituyente en la posición del grupo alquilo. Por ejemplo, “N(alquilo C0)2” es equivalente a “NH2” (amino).

Tal como se usa en el presente documento, “alquilenilo” o “alquileno” usado solo o como sufijo o prefijo pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono o si se proporciona un número especificado de átomos de carbono entonces está previsto ese número específico. Por ejemplo, “alquilenilo C1-6”, “alquileno C1-6” indica alquilenilo o alquileno que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que indica el grupo alquilenilo o alquileno es el número entero 0 (cero), está previsto un enlace para unir los grupos sobre los que está sustituido el grupo alquilenilo o alquileno. Por ejemplo, “NH(alquilen C0)NH2” es equivalente a “NHNH2” (hidrazino). Tal como se usa en el presente documento, se pretende que los grupos unidos mediante un grupo alquileno o alquilenilo estén unidos al

5 primero y al último carbono del grupo alquileo o alquilenilo. En el caso de metileno, el primer y el último carbono es el mismo. Por ejemplo, "H<sub>2</sub>N(alquilen C<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>", "H<sub>2</sub>N(alquilen C<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>", "N(alquileo C<sub>4</sub>)", "N(alquileo C<sub>5</sub>)" y "N(alquilen C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH" es equivalente a 1,2-diaminoetano, 1,3-diaminopropano, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, respectivamente.

Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

10 Los ejemplos de alquileo o alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno y butileno.

15 Tal como se usa en el presente documento, "alcoxilo" o "alquioxilo" pretende significar un alquilo grupo tal como se definió anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, t-butoxilo, n-pentoxilo, isopentoxilo, ciclopropilmetoxilo, aliloxilo y propargiloxilo. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxilo" representan un grupo alquilo tal como se definió anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre.

20 Tal como se usa en el presente documento, "fluoroalquilo", "fluoroalquileo" y "fluoroalcoxilo", usados solos o como sufijo o prefijo, se refieren a grupos en los que uno, dos o tres del/de los hidrógeno(s) unido(s) a cualquiera de los carbonos de los correspondientes grupos alquilo, alquileo y alcoxilo se reemplaza(n) por flúor.

25 Los ejemplos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo y 3-fluoropropilo.

30 Los ejemplos de fluoroalquileo incluyen, pero no se limitan a, difluorometileno, fluorometileno, 2,2-difluorobutileno y 2,2,3-trifluorobutileno.

Los ejemplos de fluoroalcoxilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 3,3,3-trifluoropropoxilo y 2,2-difluoropropoxilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo no aromático", ya sea solo o como sufijo o prefijo, pretende significar carbomonociclos saturados e insaturados no aromáticos, que tienen desde 3 hasta 8 átomos de carbono de anillo, tales como ciclopropanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Si se facilita un prefijo, tal como C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, entonces dicho carbociclo comprende el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Por consiguiente, "carbociclo no aromático C<sub>6</sub>" incluye por ejemplo ciclohexilo y ciclohexenilo. Deben distinguirse carbociclos insaturados no aromáticos de arilos, ya que arilo se refiere a estructuras de anillos aromáticos, que comprenden al menos un anillo aromático.

45 Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquilo", ya sea solo o como sufijo o prefijo, pretende significar un carbomonociclo saturado, que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopropanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo. Si se facilita un prefijo, tal como C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, entonces dicho cicloalquilo comprende el número indicado de

átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Por consiguiente, cicloalquilo C6 corresponde a ciclohexilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, “cicloalquenilo”, ya sea solo o como sufijo o prefijo, pretende significar un carbomonociclo monoinsaturado, que tiene desde 4 hasta 8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopentenilo y ciclohexenilo. Si se facilita un prefijo, tal como C3-C6, entonces dicho cicloalquenilo comprende el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Por consiguiente, cicloalquenilo C6 corresponde a ciclohexenilo.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “sustituible” se refiere a un átomo en el que puede estar unido covalentemente un hidrógeno, y en el que puede estar presente otro sustituyente en lugar del hidrógeno. Un ejemplo no limitativo de átomos sustituibles incluye los átomos de carbono de piridina. El átomo de nitrógeno de piridina no es sustituible según esta definición. Además, según la misma definición, el nitrógeno de imina en la posición 3 en imidazol no es sustituible, mientras que el nitrógeno de amina en la posición 1 sí.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a una estructura de anillos, que comprende al menos un anillo aromático, constituido por desde 5 hasta 14 átomos de carbono. Estructuras de anillos que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de un único anillo, por ejemplo fenilo. Estructuras de anillos que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono serían policíclicas, por ejemplo nafilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son “anillos condensados”) en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos.

30 Los términos orto, meta y para se aplican a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

35 Tal como se usa en el presente documento, “heteroarilo” se refiere a un heterociclo aromático, que tiene al menos un anillo con carácter aromático, (por ejemplo 6 electrones deslocalizados) o al menos dos anillos conjugados con carácter aromático, (por ejemplo  $4n + 2$  electrones deslocalizados en el que “n” es un número entero), y que comprende hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, y que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y bicíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos condensados).

45 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir, furanilo), quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indolinilo, similares.

Tal como se usa en el presente documento, "heterociclo no aromático" se refiere a un monociclo que comprende al menos un miembro de anillo de heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Tales anillos monocíclicos pueden estar saturados o insaturados. Sin embargo, deben distinguirse heterociclos no aromáticos de grupos heteroarilo.

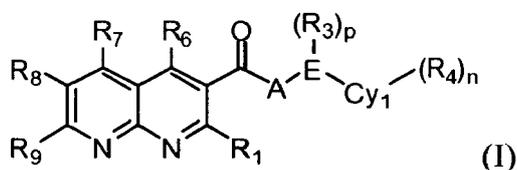
5

Los ejemplos de residuos heterocíclicos no aromáticos incluyen sin limitación morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 3H-diazirin-3-ilo, oxiranilo, aziridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidro-2H-piranilo, oxazepanilo y azepanilo.

10

### Realizaciones de la invención

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I),

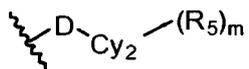


15

en la que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C3, tal como Me, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C1-C3), tal como NHMe, fluoroalquilo C1-3, tal como CF<sub>3</sub>, O-alquilo C1-C3, tal como OMe, O-fluoroalquilo C1-3, tal como OCF<sub>3</sub>, N(alquilo C1-C3)<sub>2</sub> en el que el alquilo C1-3 puede ser igual o diferente, tal como N(Me)<sub>2</sub>, C(O)-alquilo C0-C3, tal como C(O)H o C(O)Me, C(O)O-alquilo C0-C3, tal como C(O)OH o C(O)OMe, C(O)N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub> en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, tal como C(O)NH<sub>2</sub>, y N(alquil C0-C3)C(O)-alquilo C1-C3, tal como NHC(O)Me; A es NR<sub>2</sub>, O o S, tal como NR<sub>2</sub> u O, en el que R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C3, tal como metilo; E se selecciona del grupo que consiste en alquilenos C1-C3, tal como metileno o etileno, eteno-1,2-diilo, 1-propeno-1,3-diilo y 2-propeno-1,3-diilo; si E se selecciona del grupo que consiste en eteno-1,2-diilo, 1-propeno-1,3-diilo y 2-propeno-1,3-diilo, entonces la estereoquímica del doble enlace puede ser o bien E o bien Z; el número entero "p" es 0 (cero), 1 ó 2; si "p" es 0 (cero), entonces E no está sustituido; R<sub>3</sub>, si está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C3, tal como metilo o etilo, alquilen C1-C3-O-alquilo C0-C3, OMe, fluoroalquilo C1-5, tal como CF<sub>3</sub>, alquilen C0-C3-O-fluoroalquilo C1-3, C(O)O-alquilo C0-C3, tal como C(O)OH o C(O)OMe, y C(O)N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, tal como C(O)NH<sub>2</sub>; R<sub>3</sub>, si está presente, puede estar conectado a cualquiera de los átomos de carbono en E; si "p" es 2, entonces los dos R<sub>3</sub> pueden estar conectados al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono diferentes; Cy<sub>1</sub> es un heteroarilo de 5 miembros, tal como tiazolilo, furanilo o isoxazolilo, un heteroarilo de 6 miembros, tal como piridilo o fenilo; el número entero "n" es 0 (cero), 1 ó 2; si "n" es 0 (cero), entonces Cy<sub>1</sub> no está sustituido; R<sub>4</sub>, si está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-8, tal como metilo, isopropilo o terc-butilo, fluoroalquilo C1-5, tal como trifluorometilo, halo, tal como flúor, cloro o bromo, alquilen C0-1-ciano, tal como ciano, alquilen C0-8-O-alquilo C0-5, tal como alquilen C0-8-OH, tal como OH o alquilen C1-8-OH, o alquilen C0-8-OMe, tal como OMe, S-alquilo C0-5, tal como SMe, alquilen C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo C0-5, tal como SO<sub>2</sub>Me, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-3, tal como OCF<sub>3</sub>, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-3, tal como alquilen C0-3-NH<sub>2</sub>, tal como NH<sub>2</sub> o NHMe, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, tal como alquilen C0-3-NMe<sub>2</sub>, tal como NMe<sub>2</sub>, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, tal como alquilen C1-C(O)OH, C(O)OH o C(O)OMe, al-

45

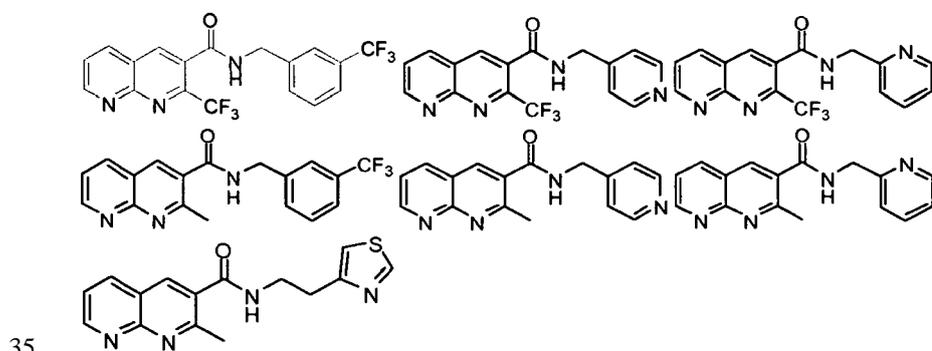
quilen C0-3-OC(O)-alquilo C0-5, tal como OC(O)Me, alquilen C0-3-N(alquil C0-3)C(O)-alquilo C0-3, tal como NHC(O)Me, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-3, tal como C(O)NH<sub>2</sub> o C(O)NHMe, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, tal como C(O)NMe<sub>2</sub>, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, tal como C(O)H o C(O)Me, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C3, tal como NHSO<sub>2</sub>Me, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo C1-C3, tal como NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, O-alquilen C2-C3-N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, tal como O-alquilen C2-NMe<sub>2</sub>, y



10

en la que D se selecciona del grupo que consiste en alquilen C0-C3, tal como un enlace directo o metileno, alquilen C0-1-O-alquilen C0-1, tal como O-alquilen C1 o alquilen C1-O, alquilen C0-1-OC(O)-alquilen C0-1, tal como OC(O), alquilen C0-1-C(O)O-alquilen C0-1, tal como C(O)O, alquilen C0-1-C(O)N(alquil C0-3)-alquilen C0-1, tal como C(O)NH o C(O)NMe, alquilen C0-1-N(alquil C0-3)-C(O)-alquilen C0-1, tal como NHC(O) o NMe(CO), NHSO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, SO<sub>2</sub>, SO, alquilen C0-1-C(O)-alquilen C0-1, tal como C(O), alquilen C0-1-N(alquil C0-3)-alquilen C0-1, tal como NH o NMe, y S; la línea ondulada indica el punto de unión a Cy1; Cy2 es un heteroarilo de 5 miembros, tal como imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo u oxazolilo, un heteroarilo de 6 miembros, tal como piridilo o pirimidinilo, fenilo, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, tal como N-piperidinilo, N-piperazinilo, N-morfolinilo, N-tiomorfolinilo, 3H-diazirin-3-ilo, tetrahidro-2H-piranilo, tal como tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuranilo, tal como tetrahidrofuran-3-ilo, o dihidro-2H-piranilo, tal como 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, oxazepanilo y azepanilo, o un carbociclo no aromático C3-8, tal como cicloalquilo C3-8, tal como ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o cicloalqueno C5-8, tal como 1-ciclohexenilo o 1-ciclopentenilo; el número entero "m" es 0 (cero), 1, 2, 3, 4 ó 5; si "m" es 0 (cero) entonces Cy2 no está sustituido; y R5, si está presente, se selecciona independientemente de alquilo C1-5, tal como metilo, iso-propilo o terc-butilo, fluoroalquilo C1-5, tal como trifluorometilo, halo, tal como F, Cl o Br, alquilen C0-1-ciano, tal como ciano, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, tal como OH, alquilen C1-OH u OMe, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo C0-5, tal como SO<sub>2</sub>Me, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-3, tal como OCF<sub>3</sub>, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-3, tal como NH<sub>2</sub> o NHMe, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, tal como NMe<sub>2</sub>, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, tal como C(O)OH o C(O)OMe, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C0-5, tal como OC(O)Me, alquilen C0-3-N(alquil C0-3)C(O)-alquilo C0-3, tal como NHC(O)Me o NMeC(O)Me, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-3, tal como C(O)NH<sub>2</sub>, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, tal como C(O)NMe<sub>2</sub>, alquilen C0-3-C(O)N(alquilen C4-5), tal como C(O)N(alquilen C4-5), nitro, C(O)-alquilo C0-C5, tal como C(O)H o C(O)Me, C(O)-fluoroalquilo C1-C3, tal como C(O)CF<sub>3</sub>, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C3, tal como NHSO<sub>2</sub>Me, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo C1-C3, tal como NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y O-alquilen C2-C3-N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, tal como O-alquilen C2-N(Me)<sub>2</sub>; además, si Cy2 es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8 y "m" es al menos 2, entonces dos R5, que están unidos al mismo átomo de carbono en dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8, pueden estar conectados entre sí formando un anillo de espiro de 3, 4 ó 5 miembros, siendo dicho anillo de espiro un carbociclo no aromático o un heterociclo no aromático; los ejemplos de tales anillos de espiro incluyen sin limitaciones espirociclopropano, espiro-3'-diazirina, espiro-2'-oxirano, espiro-2'-1,3-dioxolano y espiro-

2'-oxetano; por tanto Cy2(R5)<sub>2</sub> puede representar, sin limitaciones, ciclohexanoespiro-3'-diazirin-4-ilo, ciclohexanoespiro-2'-oxirano-4-ilo, ciclohexanoespirociclopropan-4-ilo, piperidin-3-espiro-3'-diazirin-N-ilo, piperidin-3-espiro-3'-diazirin-N-ilo, piperidin-3-espirociclopropan-N-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-N-ilo o 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo; además, si Cy2 es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8 y "m" es al menos 2, entonces dos R5, que están unidos a átomos diferentes en dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o dicho carbociclo no aromático C3-8, pueden estar conectados entre sí formando un puente de alquileo C0-3; siendo Cy2 por tanto un residuo bicíclico, tal como 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo; además, si Cy2 es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8, entonces R5 puede ser un oxígeno con doble enlace (=O), que está unido a un átomo de carbono o de azufre en dicho ciclo; un oxígeno con doble enlace de este tipo puede ser parte de un grupo ceto o un grupo sulfo; por consiguiente, Cy2 puede ser por tanto un residuo cíclico, tal como 4-oxociclohex-1-ilo o 1,1-dioxotiomorfolin-N-ilo; evidentemente Cy2 puede ser por tanto también una lactona o una lactama; en compuestos en los que Cy2 comprende átomos de carbono hibridados en sp<sup>3</sup>, un único átomo de carbono puede estar conectado a más de un R5, que son del mismo o de diferente tipo; de manera similar, si el átomo en Cy2 al que está conectado "D" está hibridado en sp<sup>3</sup>, el átomo puede estar conectado a un sustituyente R5 también; R6, R7 y R8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C1-C3, tal como metilo, NH(alquilo C0-C3), tal como NH<sub>2</sub>, fluoroalquilo C1-3, tal como trifluorometilo, O-alquilo C0-C3, tal como O-alquilo C1-C3, tal como OMe, O-fluoroalquilo C1-3, tal como OCF<sub>3</sub>, N(alquileo C4-5), tal como N-piperidinilo, morfolinilo, tal como N-morfolinilo, N(alquilo C1-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-3 puede ser igual o diferente, tal como NMe<sub>2</sub>, y ciano; y R9 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C1-C3, tal como metilo, y fluoroalquilo C1-3, tal como trifluorometilo; como una base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de una sal del mismo, un estereoisómero puro, una mezcla racémica, diastereomérica o escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos, tal como un desplazamiento 1,3 en cualquier dirección entre O y N o entre N y N, y/o la forma tautomérica correspondiente que resulta de una tautomerización ceto-enol; con la condición de que el compuesto no sea ninguno de los siguientes:



Se encontró que las sustancias 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-

naftiridin-3-carboxamida estaban todas disponibles comercialmente, pero sin ningún uso o actividad biológica notificada.

Según una realización, R1 puede ser un alquilo C1-C3, tal como metilo.

5

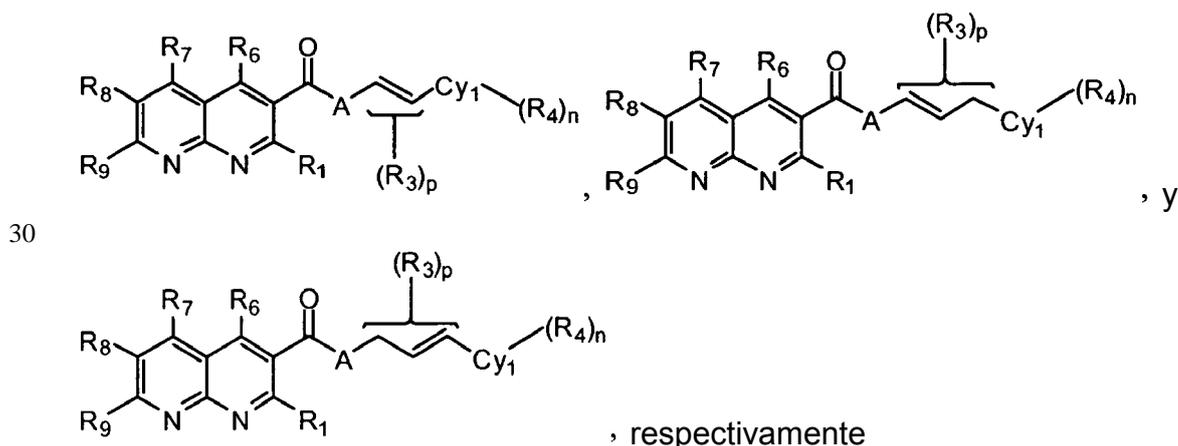
Según una realización, A puede ser NR2 u O. Además, A puede ser O. A también puede ser NR2. En una realización, en la que A es NR2, R2 puede ser H o metilo. Preferiblemente, R2 es H, cuando A es NR2.

10 Según una realización "p" es 0 (cero) o 1. Si p es 1, entonces se prefiere si R3 es alquilo C1-C3, tal como metilo. El número entero "p" puede ser 0 (cero). Además, "p" puede ser 1.

15 Según una realización, E es metileno o etileno, tal como metileno. E también puede ser eteno-1,2-diilo, 1-propeno-1,3-diilo o 2-propeno-1,3-diilo. Sin embargo, se prefiere que E se seleccione de metileno y etileno, tal como metileno.

Ya que ambos E pueden ser tanto 1-propeno-1,3-diileno como 2-propeno-1,3-diileno, la fórmula (I) comprende compuestos en los que el doble enlace es alfa con respecto a Cy1 así como compuestos en los que el doble enlace es alfa con respecto a A (véase a continuación adicionalmente).

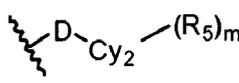
25 Según una realización, en la que E es eteno-1,2-diileno, 1-propeno-1,3-diileno o 2-propeno-1,3-diileno, la estereoquímica del doble enlace de E es "trans" con respecto a la cadena A-E-Cy1. En una realización de este tipo, en la que el doble enlace es trans con respecto a la cadena A-E-Cy1, pueden representarse compuestos según la fórmula (I) mediante una fórmula seleccionada de



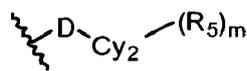
en las que R3, si está presente, puede estar conectado a cualquiera de los átomos de carbono en eteno-1,2-diileno, 1-propeno-1,3-diileno o 2-propeno-1,3-diileno, respectivamente.

40 Según una realización, se prefiere si E es metileno y "p" es 0 (cero) o 1. Si E es metileno y "p" es 1, entonces se prefiere si R3 es metilo. Un compuesto de este tipo, en el que E es metileno, "p" es 1 y R3 es metilo, puede estar presente como una mezcla de enantiómeros. Los enantiómeros individuales en una mezcla de este tipo pueden estar presentes en



En una realización, en la que “n” es 2, se prefiere que un R4 sea  y que el otro R4 se seleccione del grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo C1-4, tal como metilo, iso-propilo o terc-butilo, halógeno, tal como flúor o cloro, y O-alquilo C0-3, tal como hidroxilo y metoxilo.

5

En una realización, un R4 es trifluorometilo, siendo el otro , y “n” es 2.

Tal como se dio a conocer anteriormente, Cy2 puede ser un heteroarilo de 5 miembros, tal como tiazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, un heteroarilo de 6 miembros, tal como piridilo, tal como 3-piridilo, o pirimidinilo, fenilo, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, tal como N-piperidinilo, N-piperazinilo, N-morfolinilo, 3H-diazirin-3-ilo, tetrahidro-2H-piranilo, tal como tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuranilo, tal como tetrahidrofuran-3-ilo, o dihidro-2H-piranilo, tal como 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, o un carbociclo no aromático C3-8, tal como cicloalquilo C5-6, tal como ciclopentilo o ciclohexilo, o cicloalqueno C5-6, tal como 1-ciclohexenilo o 1-ciclopentenilo o ciclopropilo.

15

Si Cy2 es un heteroarilo de 5 miembros, entonces se prefiere si dicho heteroarilo de 5 miembros es tiazolilo.

20 Si Cy2 es un heteroarilo de 6 miembros, entonces se prefiere si dicho heteroarilo de 6 miembros es piridilo, tal como 3-piridilo.

Si Cy2 es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, entonces se prefiere si dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros tiene 5 ó 6 miembros. Además, se prefiere si dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros comprende al menos un átomo de nitrógeno y/u oxígeno. Incluso más preferido, dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros se selecciona del grupo que consiste en N-piperidinilo, N-piperazinilo, N-morfolinilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo.

25

30 Si Cy2 es un carbociclo no aromático C3-8, entonces se prefiere si dicho carbociclo no aromático C3-8 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo y cicloalqueno C5-6, tal como 1-ciclohexenilo o 1-ciclopentenilo.

30

Según una realización, Cy2 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros. En una realización de este tipo, se prefiere si D está conectado a un átomo de carbono en dicho heteroarilo. Además, se prefiere si dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros comprende 1 ó 2 heteroátomos.

35

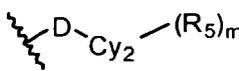
Según una realización, Cy2 es fenilo o piridilo, tal como fenilo.

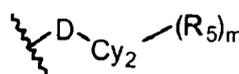
40

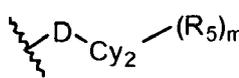
Según una realización, Cy2 es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8. Preferiblemente, dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros tiene 5 ó 6 miembros. Además, se prefiere si el heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros comprende al menos un átomo de nitrógeno y/u oxígeno, pero no más de dos heteroátomos. También se prefiere que dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros esté saturado. De manera similar, se prefiere si dicho carbociclo no aromático C3-8 es

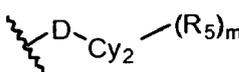
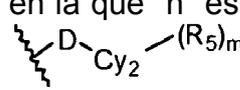
45

como cicloalquilo C5-6. Si dicho carbociclo no aromático C3-8 está insaturado, se prefiere si está monoinsaturado.

5 En una realización, en la que “n” es 1 ó 2 y al menos uno de R4 es , el número entero “m” puede ser 0 (cero).

10 En una realización, en la que “n” es 1 ó 2, al menos uno de R4 es  y el número entero “m” es 1, 2 ó 3, R5 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo C1-4, tal como metilo, O-alquilo C1-3, tal como metoxilo.

15 En una realización, en la que “n” es 1 ó 2, y al menos uno de R4 es , D puede seleccionarse del grupo que consiste en un enlace directo, -C(O)NH-, -NHC(O)-, C(O), -OCH2-, -CH2O-, -NHSO2-, -O- y -SO2NH. En una realización de este tipo, se prefiere que D sea un enlace directo. D puede unirse a cualquier átomo sustituible en Cy2.

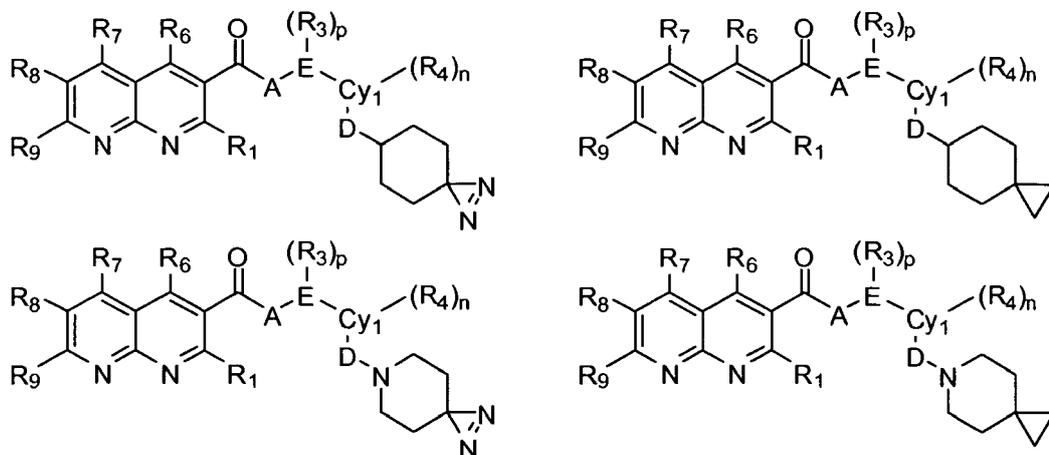
20 En una realización, en la que “n” es 2 y al menos un R4 es , se prefiere que solo un R4 sea .

25 En una realización, en la que Cy2 es un heterociclo no aromático de 6 miembros saturado, tal como N-piperidinilo o N-piperazinilo, o un carbociclo no aromático de 6 miembros, tal como ciclohexilo o ciclohexenilo, y “m” es al menos 1, se prefiere si al menos un R5 está en la posición 4 (siendo la posición 1 el punto de unión a D) de Cy2. Además, se prefiere si dicho al menos un R5 es metilo en una realización de este tipo.

30 Según una realización, Cy2 es heterociclo no aromático de 6 miembros, tal como N-piperidinilo, o un carbociclo no aromático de 5 ó 6 miembros, tal como ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohexenilo, y “m” es al menos 2. En una realización de este tipo, se prefiere que dos R5 estén unidos a la posición 4 de dicho heterociclo no aromático de 6 miembros o dicho carbociclo no aromático de 6 miembros (siendo la posición 1 el punto de unión a D) o a la posición 3 de dicho carbociclo no aromático de 5 miembros (siendo la posición 1 el punto de unión a D) y siendo ambos alquilo C1-3, tal como metilo. Por tanto, estando Cy2 disustituido de manera geminal.

35 Según una realización, Cy2 es heterociclo no aromático de 6 miembros, tal como N-piperidinilo, o un carbociclo no aromático de 5 ó 6 miembros, tal como ciclohexilo, “m” es al menos 2 y dos R5, que están unidos al mismo átomo de carbono en dicho heterociclo no aromático de 6 miembros o dicho carbociclo no aromático de 5 ó 6 miembros, están conectados entre sí formando un anillo de espiro de 3 miembros, tal como espirociclopropano, espiro-3'-diazirina o espiro-1'-oxirano. Preferiblemente, “m” es 2 y Cy2(R5)<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en ciclohexanoespiro-3'-diazirin-4-ilo, ciclohexanoespirociclopropan-4-ilo, piperidin-3-espiro-3'-diazirin-N-ilo y piperidin-3-espirociclopropan-N-ilo en una realización de este tipo. En una realización preferida de este tipo, un compuesto

según la fórmula (I) puede representarse mediante cualquiera de las fórmulas generales a continuación:



5

Según una realización R6, R7 y/o R8 pueden seleccionarse, independientemente entre sí, de H, metilo, halógeno, OMe, ciano y N-piperidinilo. Además, R6, R7 y/o R8 pueden seleccionarse, independientemente entre sí, de H, metilo, OMe y ciano, tal como H o metilo. Especialmente, R6, R7 y/o R8 pueden ser H.

10

Según una realización, R9 puede seleccionarse de halógeno, alquilo C1-C3, tal como Me, fluoroalquilo C1-3, tal como CF3. Preferiblemente, R9 es H.

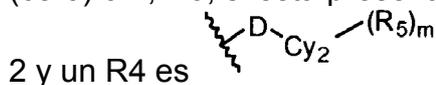
15

Según una realización, R6 y/o R7, pueden seleccionarse, independientemente entre sí, de H, halógeno, alquilo C1-C3, tal como Me, NH2, NH(alquilo C1-C3), tal como NHMe, fluoroalquilo C1-3, tal como CF3, O-alquilo C1-C3, tal como OMe, O-fluoroalquilo C1-3, tal como OCF3, N(alquilenos C4-5), tal como N-piperidinilo, N(alquilo C1-C3)2, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, tal como NMe2, y ciano.

20

Según una realización R7, puede ser H o metilo, tal como ser H.

En una realización, R1 es metilo, R6 a R9 son H, A es NH u O, el número entero "p" es 0 (cero) o 1, R3, si está presente, es Me, Cy1 es piridilo o fenilo, el número entero "n" es 1 ó



25

Además, aunque se han descrito de manera individual anteriormente diversas selecciones, dentro del intervalo dado para cada uno de los diferentes grupos de fórmula (I), como diversas realizaciones posibles, también es posible cualquier combinación de estas selecciones.

30

Por consiguiente, otras realizaciones de la invención se refieren a un compuesto según la fórmula (I), en el que al menos dos grupos diferentes, tales como 2, 3, 4, 5 o más grupos diferentes de fórmula (I) van a seleccionarse de diversas selecciones, dentro del intervalo dado para cada uno de los diferentes grupos de fórmula (I), dados a conocer en el presente documento.

35

En una realización, pueden seleccionarse compuestos según la fórmula (I) del grupo que consiste en

- 2-metil-N-(2-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5 2-metil-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((2-feniltiazol-4-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(3-(trifluorometil)fenetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 10 N-(4-benzoilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((3-fenilisoxazol-5-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-clorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-clorofenetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 15 N-(4-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-clorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((6-fenilpiridin-3-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 20 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(bifenil-4-ilmetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(bifenil-3-ilmetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 25 N-(3-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-metoxibencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-bromobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-bromobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 30 N-(4-fluorobencil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(metiltio)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(1-(4-terc-butilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 35 (S)-N-(1-(4-terc-butilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-N-(1-(4-terc-butilfenil)-2-hidroxietil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-isopropilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(3-(fenilcarbamoil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piridin-4-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 40 2-metil-N-(4-(piridin-3-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((4'-metoxibifenil-4-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(3-(piridin-3-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(3-(piridin-4-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 45 N-((4'-metoxibifenil-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-2-metil-N-(1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-N-(1-(4-ciclohexenilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

- N-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-ciclohexenil-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5 N-(4-ciclohexilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((4-fenilfuran-2-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(4-metilfenilsulfonamido)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 10 N-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piridin-3-ilmetoksi)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-morfolino-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-isopropoksi-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 15 N-(4-benzamido-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloksi)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-  
 carboxamida  
 N-(4-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 20 2-metil-N-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-ciclopentilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(4-(3-metilmorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-2-metil-N-(4-(3-metilmorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 25 2-metil-N-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloksi)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(2-metilpiperidin-1-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 30 N-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-ciano-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(ciclopentiloksi)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-fluoro-4-(4-metoksi-4-metilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-tiomorfolinobencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 35 N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-  
 carboxamida  
 N-(4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-fluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-  
 carboxamida  
 40 N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(1,1-dioxotiomorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((6-terc-butilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 45 2-metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(1-hidroxiciclohexil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metoksi-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-(metilamino)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-amino-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

- 2-metil-N-(1-(4-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(1,2-diazaespiro[2.5]oct-1-en-6-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(4-oxociclohexil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5 N-(1-(4'-metoxibifenil-4-il)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de 3-(trifluorometil)bencilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-fenilpiridin-3-il)metilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (5-fenilisoxazol-3-il)metilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (2-feniltiazol-4-il)metilo  
 10 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-terc-butilpiridin-3-il)metilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de bifenil-3-ilmetilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-ciclohexilpiridin-3-il)metilo  
 (S)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de 1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)etil  
 2-metil-4-(piperidin-1-il)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 15 2-metil-4-oxo-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 4-metoxi-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butylbencil)-2,7-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butylbencil)-2,6-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butylbencil)-2,5-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 20 6-Bromo-N-(4-terc-butylbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 6-amino-N-(4-terc-butylbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butylbencil)-6-yodo-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butylbencil)-6-hidroxi-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butylbencil)-6-ciano-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 25 N-(4-terc-butylbencil)-2,4-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5-metoxi-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5-(dimetilamino)-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-5-morfolino-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 6-cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 30 N-((6-terc-butyl-2-cloropiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((2-cloro-6-ciclopentilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((6-terc-butyl-2-metoxipiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-azido-3-yodobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butyl-2-hidroxibencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 35

y estar presentes como una base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de una sal del mismo, un estereoisómero puro, una mezcla racémica, diastereomérica o escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos  
 40 heteroátomos, tal como un desplazamiento 1,3 en cualquier dirección entre O y N o entre N y N, y/o la forma tautomérica correspondiente que resulta de una tautomerización ceto-enol.

En una realización, pueden seleccionarse compuestos según la fórmula (I) del grupo que  
 45 consiste en

- 2-metil-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butylbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((2-feniltiazol-4-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

- 2-metil-N-((3-fenilisoxazol-5-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((6-fenilpiridin-3-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(bifenil-4-ilmetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piridin-4-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 10 2-metil-N-(4-(piridin-3-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-N-(1-(4-ciclohexenilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 15 N-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-ciclohexenil-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((4-fenilfuran-2-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 20 2-metil-N-(4-morfolino-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-  
 carboxamida  
 N-(4-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 25 N-(4-ciclopentilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(4-(3-metilmorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-2-metil-N-(4-(3-metilmorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(2-metilpiperidin-1-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 30 2-metil-N-(4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((6-terc-butilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(1,2-diazaespiro[2.5]oct-1-en-6-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de 3-(trifluorometil)bencilo  
 35 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-fenilpiridin-3-il)metilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de 5-fenilisoxazol-3-il)metilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (2-feniltiazol-4-il)metilo  
 N-(4-terc-butilbencil)-2,7-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butilbencil)-2,6-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 40 6-amino-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((6-terc-butil-2-cloropiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((2-cloro-6-ciclopentilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((6-terc-butil-2-metoxipiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 45 N-(4-(ciclopentiloxi)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-tiomorfolinobencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-ciano-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butil-2-hidroxibencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

N-(4-ciclohexilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

N-(4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

5 N-(3-fluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

2-metil-N-(4-(1,1-dioxotiomorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

10 y estar presentes como una base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de una sal del mismo, un estereoisómero puro, una mezcla racémica, diastereomérica o escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos, tal como un desplazamiento 1,3 en cualquier dirección entre O y N o entre  
15 N y N, y/o la forma tautomérica correspondiente que resulta de una tautomerización ceto-enol.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica, tal como un medicamento, que comprende un compuesto según las diversas realizaciones dadas a conocer en el  
20 presente documento o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y un excipiente farmacéuticamente aceptable.  
25

Además, una composición farmacéutica de este tipo puede comprender un antiasmático. Un antiasmático de este tipo puede seleccionarse de antiasmáticos en los que el mecanismo de acción principal del antiasmático se selecciona del grupo que consiste en agonista  $\beta_2$  y anticolinérgico, o en el que el antiasmático es un corticosteroide. El experto en la técnica conoce bien diversos ejemplos de tales antiasmáticos.  
30

Los ejemplos de agonistas  $\beta_2$  comprenden adrenalina, albuterol, amiterol, bambuterol, bitolterol, bufenina, broxaterol, carbuterol, cimaterol, clenbuterol, clorprenalina, colterol, denopamina, dioxetedrina, dioxifedrina, dopexamina, doxaminol, dobutamina, etanterol, efedrina, epinefrina, adrenalina, eprozinol, etafedrina, etilnorepinefrina, fenoterol, berotec, dosberotec, partusisten, flerobuterol, formoterol, eformoterol, R,R-formoterol, hexoprenalina, ibopamina, isoeharina, ibuterol, imoxiterol, isoxsuprina, ibuterol, isoprenolol, isoprotirenol, levalbuterol, forma R de albuterol, levosalbutamol, levisoprenalina, forma I de isoprenalina, mabuterol, meluadrina, mesuprina, metaterol, metaproterenol, metoxifenamina, nardeterol, oxifedrina, orciprenalina, picumeterol, pirbuterol, prenalterol, procateterol, protoquilol, quinprenalina, reproterol, rimiterol, ritodrina, salbutamol, albuterol, salmeterol, soterrenol, sulfonterol, ta-2005, terbutalina, tretoquinol, tulobuterol, xamoterol, zilpaterol, arc68397aa, clorhidrato de 4-hidroxi-7-[2-[2-[3-feniletoxipropano-1-sulfonil]etilamino]etil]-3h-benzotiazol-2-ona, chf-1035, clorhidrato de rac-5,6-diiso-butiriloxi-2-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, hoku-81, 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-2-terc-butilaminoetanol, ibuterol, éster de diisobutirato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-(terc-butilamino)etanol, meluadrina, 4-(2-terc-butilamino-1-hidroxietil)-3-clorofenol, ta-2005, clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1r)-1-hidroxi-

2-[n-[(1r)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]carbostirilo, tiaramida, 5-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]carbonil-metil-2-benzotiazolinona, trimetoquinol, (1,2,3,4-tetrahidro-1-((3,4,5-trimetoxifenil)metil)-6,7-isoquinolindiol), desformoterol, ((r,r) o (s,s)-3-amino-4-hidroxi-.alfa.-(((2-(4-metoxi-fenil)-1-metiletil)amino)metil)-bencenometanol, 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]-etil]-amino]-etil]-2(3h)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]-etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2h-5-hidroxi-3-oxo-4h-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n,n-dimetil-aminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2h-5-hidroxi-3-oxo-4h-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2h-5-hidroxi-3-oxo-4h-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2h-5-hidroxi-3-oxo-4h-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilamino-butil)-2h-1,4-benzoxazin-3-(4h)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol, indacaterol, carmoterol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las diversas realizaciones dadas a conocer en el presente documento o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida también puede comprender un agonista  $\beta_2$  seleccionado del grupo que consiste en fenoterol, terbutalina, formoterol, salbutamol, salmeterol, bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, hexoprenalina, procaterol, ibuterol, pirbuterol, tulobuterol, reproterol, sulfonterol, indacaterol, carmoterol y arformoterol.

Los ejemplos de anticolinérgico comprenden bromuro de acidinio, adifenina, alverina, bromuro deambutonio, aminopentamida, amixetrina, fosfato de amprotropina, metilbromuro de anisotropina, apoatropina, atropina, N-óxido de atropina, benactizina, benaprizina, benzetimida, bencilonio, bromuro de bencilonio, mesilato de benzotropina, metilsulfato de bevonio, biperiden, bromuro de butropio, buzepida, camilofina, caramifeno, clorbenzoxamina, clorfenoxamina, bromuro de cimetropro, bromuro de clidinio, ciclodrina, ciclonio, ciclopropantolato, cicrimina, darifenacina, depropina, dexetimida, sulfato de dibutolina, diciclomina, dietazina, difemerina, dihexiverina, metilsulfato de difemanilo, dipiproverina, diponio, emepronio, bromuro de emepronio, endobencilina, etopropazina, etibenzotropina, etilbenzhidramina, etomidolina, eucatropina, bromuro de fempiverinio, fentonio, bromuro de fentonio, flavoxato, flutropio, bromuro de flutropio, glicopirrolato, heteronio, metilsulfato de hexociclo, homatropina, hiociamina, hiosciamina, ipratropio, bromuro de ipratropio, isopropamida, yoduro de isopropamida, levomepato, mecloxamina, mepenzolato, bromuro de mepenzolato, metcarafeno, metantelina, bromuro de metantelina, metixeno, bromuro de metescopolamina, n-(1,2-difeniletíl)nicotinamida, bromuro de n-butilescolamina, octamilamina, bromuro de oxitropio, oxibutinina, oxifenciclimina, oxifenonio, bromuro de oxifenonio, pentapiperida, pentienato, bromuro de pentienato, fencarbamida, fenglutarimida, piperidolato, bromuro de piperidolato, piperdolato, piperidolato, piperilato, metilsulfato de poldina, pridinol, prifinio, prociclidina, bromuro de profinio, propantelina, bromuro de propantelina, propenzolato, propiverina, propiromazina, escopolamina, n-óxido de escopolamina, estilonio, estramonio, sultroponio, telenzepina, tihexinol, tifenamilo, tiemonio, yoduro

de tiemonio, timepidio, bromuro de timepidio, bromuro de tiotropio, tiquizio, bromuro de tiquizio, tolterodina, yoduro de tridihexetilo, clorhidrato de trihexifenidilo, tropacina, tropenzilo, tropicamida, trospio, cloruro de trospio, valetamato, bromuro de valetamato y xenitropio.

5 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las diversas realizaciones dadas a conocer en el presente documento o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida también puede comprender un anticolinérgico seleccionado del grupo que consiste en bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio, glicopirrolato y bromuro de aclidinio.

Los ejemplos de corticosteroide comprenden 21-acetoxi-pregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonida, cloroprednisona, ciclesonida, clobetasol, propionato de clobetasol, clobetasona, butirato de clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, pivalato de flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, acetónido de fluorocinolona, hexanoato de fluorocortolona, valerato de diflucortolona, fluocinonida, fluocortina, butilfluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisonol, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona, succinato 21-sódico de hidrocortisona, tebutato de hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisolona, 21-dietilaminoacetato, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, 21-m-sulfobenzoato sódico de prednisolona, 21-estearoilglicolato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, 21-trimetilacetato de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, 21-dietilaminoacetato de prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las diversas realizaciones dadas a conocer en el presente documento o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida también puede comprender un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en budesonida, beclometasona, ciclesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

Según otra realización, un compuesto o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida puede usarse en terapia.

Un compuesto o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida puede usarse para prevenir y/o tratar broncoconstricción.

Además, un compuesto o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida puede usarse en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o estado caracterizado por broncoconstricción del aparato respiratorio.

Pueden seleccionarse enfermedades o estados caracterizados por broncoconstricción del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis y displasia broncopulmonar.

Otra realización se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de broncoconstricción, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesita tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento.

Otra realización se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o estado caracterizado por broncoconstricción del aparato respiratorio, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesita tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de com-

5 puesto tal como se da a conocer en el presente documento, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento.

10 Además, tal tratamiento y/o prevención puede comprender la administración simultánea o consecutiva de al menos un antiasmático. Si se administra de manera simultánea o consecutiva, la dosis administrada del antiasmático puede ser de 1 a 10 veces inferior a la dosis terapéuticamente eficaz establecida cuando se administra sola para la prevención o el tratamiento de la misma enfermedad o estado. Además, si se administra de maneja simultánea o consecutiva, la dosis administrada de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento puede ser de 1 a 10 veces inferior a la dosis terapéuticamente eficaz establecida cuando se administra sola para la prevención o el tratamiento de la misma enfermedad o estado. Cuando se usa un antiasmático en un método de este tipo tal como se dio a conocer anteriormente puede seleccionarse de antiasmáticos en los que el mecanismo de acción principal del antiasmático se selecciona del grupo que consiste en agonista  $\beta_2$ , anticolinérgico y antagonista de calcio, o en los que el antiasmático es un corticosteroide. El experto en la técnica conoce bien diversos ejemplos de tales antiasmáticos. Además, se facilitaron anteriormente diversos ejemplos de antiasmáticos que van a usarse en métodos dados a conocer en el presente documento.

Según otra realización, un compuesto o una composición farmacéutica, tal como se da a conocer en el presente documento, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida puede usarse en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o estado caracterizado por vasoconstricción respiratoria o sistémica.

De manera similar, un compuesto o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida puede usarse en un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad o estado caracterizado por vasoconstricción respiratoria o sistémica. Un método de este tipo comprende administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesita tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-

2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil) bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida o una  
5 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento.

Según otra realización, un compuesto o una composición farmacéutica, tal como se da a conocer en el presente documento, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste  
10 en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-  
15 carboxamida puede usarse en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o estado relacionado con disfunción del músculo liso incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, incontinencia y vejiga sobreactiva, síndrome del intestino irritable, parto prematuro, vasoespasmo, hemorragias subaracnoideas y disfunción eréctil.

20 De manera similar, un compuesto o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento puede usarse en un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad o estado relacionado con disfunción del músculo liso incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, incontinencia y vejiga sobreactiva, síndrome del intestino irritable, parto prematuro, vasoespasmo, hemorragias subaracnoideas y disfunción  
25 eréctil. Un método de este tipo comprende administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesita tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento.

30 Cuando se usa en el presente documento, “prevenir/prevención” no debe interpretarse que significa que un estado y/o una enfermedad nunca podría producirse de nuevo tras el uso de un compuesto o una composición farmacéutica según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento para lograr la prevención. Además, el término no debe  
35 interpretarse que significa que un estado no podría producirse, al menos en algún grado, tras tal uso para prevenir dicho estado. Más bien, “prevenir/prevención” pretende significar que el estado que va a prevenirse, si se produce a pesar de tal uso, será menos grave que sin tal uso.

40 Según una realización, tratamiento también abarca tratamiento previo, es decir, tratamiento profiláctico.

La utilidad de los compuestos, tal como se define en las realizaciones precedentes, en el tratamiento, tratamiento previo, revocación, mitigación, alivio y/o prevención de un estado  
45 del aparato respiratorio caracterizado por broncoconstricción, se evaluó en un modelo *in vitro* complejo y relevante.

El modelo era según el modelo *in vitro* dado a conocer en el documento US 2006-0040254 A1 y Skogvall, S., Berglund, M., Dalence-Guzmán, M. F., Svensson, K., Jönsson,

P., Persson, C. G. A y Sterner, O., Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, vol. 20:3, 2007, págs. 273-280.

5 En resumen, se obtuvo tejido pulmonar de pacientes que se sometieron a lobectomía o pulmectomía debido a carcinoma de pulmón. A partir del bronquio de este tejido, se obtuvieron preparaciones oblongas rectangulares. Se comparó la contracción inducida por mediadores inflamatorios, tales como leucotrieno D4, histamina, prostaglandina D2 o acetilcolina, en presencia y ausencia del compuesto que va a evaluarse.

10 Se sometieron a prueba todos los compuestos sintetizados tal como se describe a continuación a 10  $\mu\text{M}$  y se mostró que reducían la contracción provocada por leucotrieno D4 10 nM en el modelo *in vitro* al que se hizo referencia anteriormente.

15 Según una realización, compuestos preferidos según cualquiera de las realizaciones precedentes son los que reducen la contracción provocada por leucotrieno D4 10 nM cuando se someten a prueba a 1  $\mu\text{M}$  en el modelo *in vitro* al que se hizo referencia anteriormente.

20 Una composición farmacéutica, por ejemplo un medicamento, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como portadores, diluyentes, estabilizantes y/o.

25 “Farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que, a la dosificación y concentraciones empleadas, no provoca ningún efecto no deseado en los pacientes a los que se administra. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica.

30 Una composición farmacéutica según realizaciones en el presente documento puede administrarse a un paciente en una dosis farmacéuticamente eficaz. Por “dosis farmacéuticamente eficaz” quiere decirse una dosis que es suficiente para producir los efectos deseados en relación con el estado para el que se administra. La dosis exacta puede depender de la actividad del compuesto, la manera de administración, la naturaleza y la gravedad del trastorno y/o la enfermedad y los estados generales, tales como la edad y el peso corporal del paciente.

35 Según una realización, una composición farmacéutica según las realizaciones en el presente documento puede administrarse sola o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antiasmáticos. Estos agentes pueden incorporarse como parte de la misma composición farmacéutica o pueden administrarse por separado. Se conoce bien en la técnica que una combinación de agentes terapéuticos no relacionados mecanísticamente  
40 en el mismo medicamento puede tener efectos beneficiosos en el tratamiento de estados o enfermedades caracterizadas por broncoconstricción, tal como se describe en, por ejemplo, M.F. Fitzgerald y J.C. Fox, Drug Discovery Today, 2007, 12 (11/12), págs. 472-478.

45 En una realización de la invención, tales otros agentes terapéuticos que van a administrarse en combinación con una composición farmacéutica según las realizaciones en el presente documento se seleccionan de agentes terapéuticos conocidos por un experto en la técnica para prevenir la broncoconstricción o revocar, completa o parcialmente, cualquier broncoconstricción presente. Ejemplos de tales agentes son, pero sin limitarse a,

agonistas  $\beta_2$ , anticolinérgicos y otros agentes adecuados para el tratamiento de asma y/o EPOC y enfermedades y/o trastornos relacionados. Agentes preferidos en este aspecto son agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos, tales como fenoterol, terbutalina, formoterol, salbutamol, salmeterol, bambuterol, bitolterol, carbuterol, clembuterol, hexoprenalina, procaterol, ibuterol, pirbuterol, tulobuterol, reproterol, sulfonterol, indacaterol, carmoterol, arformoterol bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio, glicopirrolato y bromuro de aclidinio.

Además, tales otros agentes terapéuticos que van a administrarse en combinación con una composición farmacéutica según las realizaciones en el presente documento también pueden comprender agentes terapéuticos que el experto en la técnica sabe que son útiles para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir la inflamación asociada con enfermedades y trastornos del tracto respiratorio. Los ejemplos de tales agentes son corticosteroides, tales como budesonida, beclometasona, ciclesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

Cuando un compuesto según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento se combina con al menos otro agente terapéutico, tal como un antiasmático, en una composición farmacéutica, tal como un medicamento, una dosis terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica puede comprender de 1 a 10 veces menos que la dosis terapéuticamente eficaz establecida respectiva de los componentes, es decir, un compuesto según la invención y el agente terapéutico, cuando se administran solos para la prevención o el tratamiento de la misma enfermedad o estado cada uno.

Por consiguiente, combinando un compuesto según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento con otro agente terapéutico, tal como un antiasmático, puede ser posible lograr efectos sinérgicos en comparación con si sólo se administrase un compuesto según la presente invención, o el otro agente terapéutico, solos. Además, puede ser posible mejorar tanto la causa subyacente, por ejemplo la inflamación, como los signos clínicos, por ejemplo, la obstrucción del flujo de aire y las exacerbaciones.

Un método para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir la broncoconstricción en un mamífero, tal como un ser humano, que lo necesita, mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica, tal como un medicamento, según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento también puede incluir la administración simultánea o consecutiva de un agente terapéutico, tal como un antiasmático. En un método de este tipo, la dosis terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, medicamento o composición farmacéutica y dicho agente terapéutico puede comprender de 1 a 10 veces menos que la dosis terapéuticamente eficaz establecida respectiva cuando se administran solos para la prevención o el tratamiento de la misma enfermedad o estado. La ventaja de tal administración se comentó anteriormente.

Una composición farmacéutica según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento puede administrarse a través de diferentes vías tales como, pero sin limitarse a, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía intranasal, por vía subcutánea, por vía sublingual, por vía rectal, por vía oral o a través de inhalación o insuflación.

Formulaciones adecuadas particulares de composiciones farmacéuticas tal como se dan a conocer en el presente documento son formulaciones adecuadas para tomarse por vía oral o para administrarse a través de inhalación o insuflación.

- 5 La administración mediante inhalación o insuflación permitirá que una alta proporción de la dosis administrada alcance el sitio de acción, es decir, los bronquios y el pulmón en general. Además, los efectos sistémicos pueden ser inferiores si el medicamento se administra a través de inhalación o insuflación en comparación con otras vías de administración.
- 10 La inhalación puede ser mediante la vía oral o la nasal. Pueden emplearse aplicadores pulmonares convencionales, tales como envases de pulverización presurizados que comprenden propelentes adecuados para aerosoles y dispositivos de pulverizador de polvo para preparaciones en forma de polvos finos. Se conocen en la técnica composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración mediante la vía de inhalación o insuflación.
- 15 El compuesto puede disolverse en un vehículo adecuado o emplearse como un polvo fino, tal como un polvo micronizado de un tamaño de partícula medio de desde aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Una dosis diaria indicada para su administración mediante inhalación puede ser de 10 veces e inferior que la dosis oral correspondiente. Dosis satisfactorias, preferiblemente medidas usando un dispositivo que puede medir, o mediante dosis individuales de tamaño predeterminado, pueden determinarse fácilmente mediante experimentación.
- 20

Los compuestos según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento pueden ser también útiles en el tratamiento o la prevención de hipertensión. En el tratamiento de estados o enfermedades caracterizadas por hipertensión, mediante el empleo de los compuestos de la presente invención, la administración oral es la vía de administración preferida.

25

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos según la fórmula (I) también pueden ser útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de otros compuestos con actividad similar.

30

Además, pueden usarse compuestos de fórmula (I) como sondas moleculares para identificar y/o ubicar la diana de su acción, tal como una diana dentro de las vías respiratorias, así como emplearse como una herramienta de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad o estado *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*, o como precursores sintéticos para tales sondas. Las sondas moleculares de fórmula (I) pueden incluir compuestos reactivos, marcados, es decir, compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios de los átomos de composición se han enriquecido con un isótopo radiactivo o detectable mediante otros medios, y compuestos fluorescentes tal como conoce bien un experto en la técnica.

35

40

Además, los compuestos según la fórmula (I) también incluyen compuestos en los que uno o varios átomos se han sustituido con isótopos más pesados, tales como la sustitución de hidrógeno por deuterio, carbono-12 por carbono-13 o carbono-14, y/o nitrógeno-14 por nitrógeno-15.

45

Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente con referencia a realizaciones ilustrativas específicas, no se pretende que esté limitada a la forma específica expuesta

5 en el presente documento. Debe apreciarse que cualquier combinación de las realizaciones mencionadas anteriormente está dentro del alcance de la invención. Más bien, la invención está limitada sólo por las reivindicaciones acompañantes y otras realizaciones distintas de las especificadas anteriormente son igualmente posibles dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10 En las reivindicaciones, el término “comprende/que comprende” no excluye la presencia de otras especies o etapas. Adicionalmente, aunque pueden incluirse características individuales en diferentes reivindicaciones, posiblemente éstas pueden combinarse ventajosamente, y la inclusión en diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de características no sea viable y/o ventajosa. Además, referencias en singular no excluyen una pluralidad. Los términos “un”, “una”, “primero/a”, “segundo/a” no descartan una pluralidad.

#### 15 Métodos de preparación

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto según fórmula (I) como una base libre, un ácido o sales del mismo. Además, adicionalmente las realizaciones se refieren a productos intermedios sintéticos, que son útiles en la síntesis de un compuesto de fórmula (I) como una base libre, un ácido o sales del mismo. Se facilitan a continuación ejemplos genéricos y específicos de tales productos intermedios. Además, tales productos intermedios pueden incluir compuestos según la fórmula (I), que pueden usarse para producir otros compuestos según la fórmula (I).

25 A lo largo de la siguiente descripción de tales procedimientos, debe entenderse que, cuando se apropiado, se unirán grupos protectores adecuados a, y posteriormente se eliminarán de, los diversos reactantes y productos intermedios de una manera que entenderá fácilmente el experto en la técnica de síntesis orgánica. Se conocen bien dentro de la técnica procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados. Además, tales procedimientos y grupos se describen en la bibliografía, tal como en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3<sup>a</sup> ed., T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).

35 Debe entenderse también que puede realizarse una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante manipulación química sobre cualquier producto intermedio o producto final en la ruta de síntesis hacia el producto final, en el que el posible tipo de transformación está limitado sólo por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en esa fase con las condiciones o los reactivos empleados en la transformación. Tales compatibilidades inherentes, y modos de sortearlas llevando a cabo etapas de síntesis y transformaciones apropiadas en un orden adecuado, los entenderá fácilmente un experto en la técnica de síntesis orgánica.

45 Se facilitan a continuación ejemplos de transformaciones, y debe entenderse que las transformaciones descritas no se limitan sólo a los sustituyentes o grupos genéricos para los que se muestran a modo de ejemplo las transformaciones.

Se facilitan referencias y descripciones sobre otras transformaciones adecuadas por ejemplo en “Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations”, 2<sup>a</sup> ed., R. C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York (1999). Se describen referencias

y descripciones de otras reacciones adecuadas en libros de texto de química orgánica bien conocidos por el experto en la técnica, tales como "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., M. B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001) u "Organic Synthesis", 2ª ed., M. B. Smith, McGraw-Hill, (2002).

5

Las técnicas para la purificación de productos intermedios y productos finales incluyen por ejemplo cromatografía de fase directa e inversa en columna o placa giratoria, cromatografía de exclusión molecular, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que entenderá fácilmente el experto en la técnica.

10

Los términos "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental" significarán, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura de entre 16 y 25°C. El término "reflujo" significará, a menos que se establezca lo contrario, la referencia a un disolvente empleado usando una temperatura a o ligeramente por encima del punto de ebullición del disolvente nombrado. Debe entenderse que pueden usarse microondas para el calentamiento de las mezclas de reacción.

15

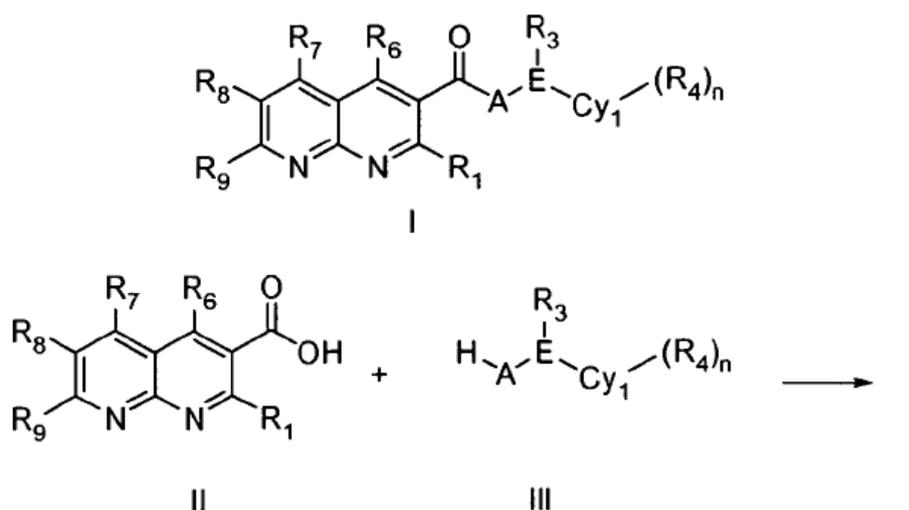
Los términos "cromatografía ultrarrápida" o "cromatografía en columna ultrarrápida" significarán cromatografía preparativa sobre sílice usando un disolvente orgánico, o mezclas de los mismos, como fase móvil.

20

En los diversos esquemas facilitados a continuación, grupos genéricos, tales como grupos R, tienen la misma representación que se facilitó anteriormente en el presente documento, si no se define específicamente.

25

Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula I mediante el acoplamiento de productos intermedios II y III (esquema 1)



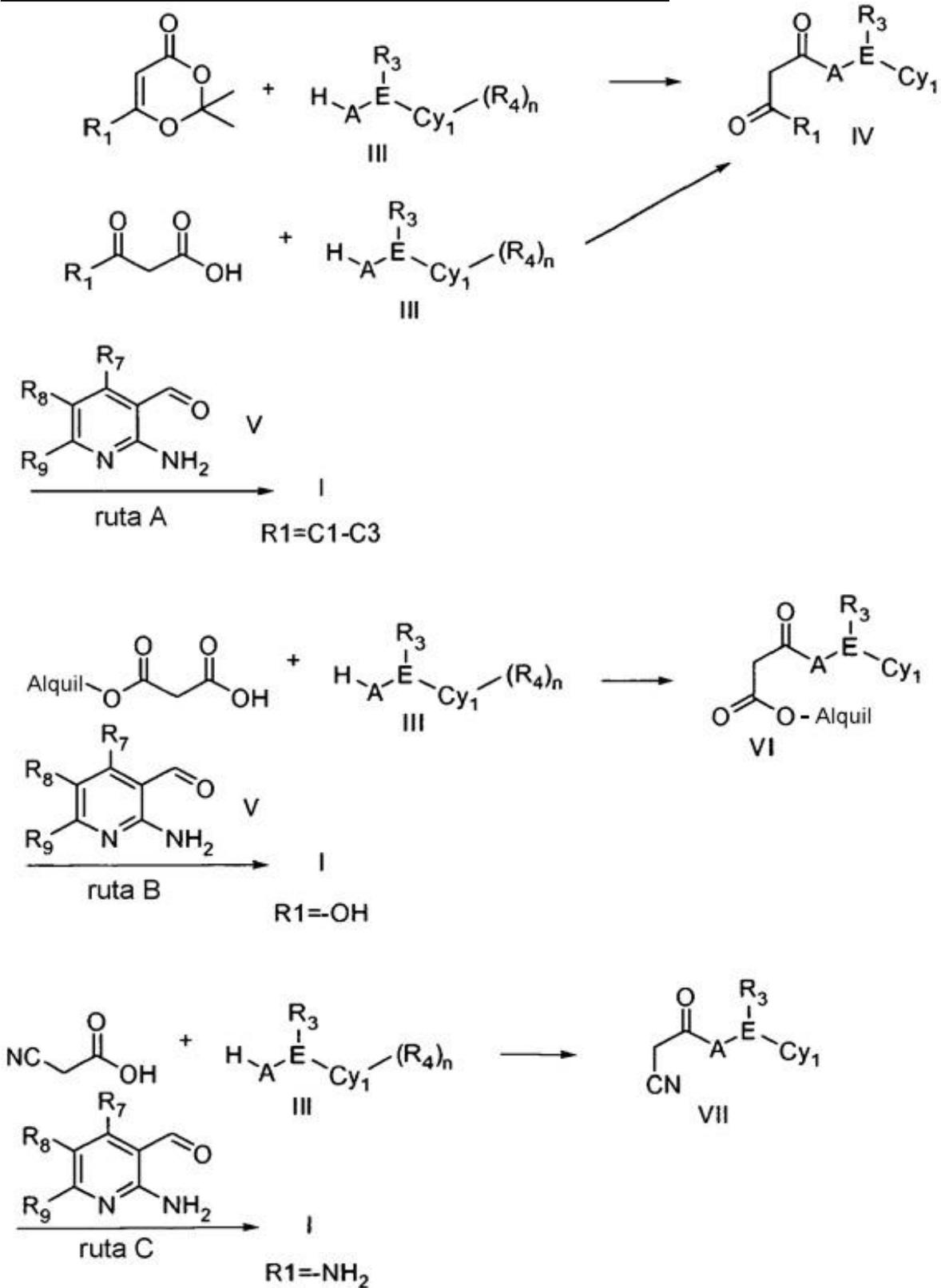
30 Esquema 1

La formación de compuestos de fórmula I puede lograrse mediante el acoplamiento de II y III en condiciones de acoplamiento de éster o amida convencionales, tal como en presencia de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol hidratado y trietilamina, o por ejemplo mediante conversión inicial del ácido II en el cloruro

35

de ácido correspondiente, seguido por acoplamiento de III según protocolos convencionales.

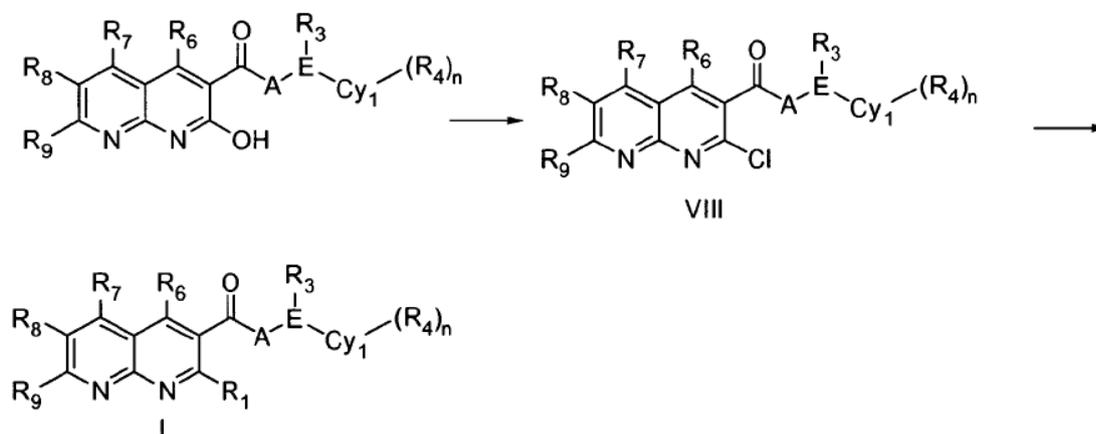
5 Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula I mediante el acoplamiento de los productos intermedios II y III (esquema 2)



Esquema 2. Ejemplos de métodos no limitativos para la preparación de compuestos finales de fórmula I, mediante el ensamblaje del anillo de 1,8-naftiridina, incluyendo las rutas A, B y C.

- 5 La síntesis según la ruta A implica la condensación de un 2-amino-3-piridin-carboxaldehído (V) adecuadamente sustituido con un 1,3-cetoéster IV en presencia de una base adecuada para obtener compuestos finales en los que R1=-C1-C3. De manera análoga, pueden prepararse compuestos finales en los que R1=-OH o -NH2 según la fórmula I siguiendo las rutas B y C a través de la condensación de 2-amino-3-piridin-carboxaldehído con compuestos de 1,3-dicarbonilo de fórmula VI (el "alquilo" representado son preferiblemente alquilos cortos tales como metilo) y 2-cianoacetatos de fórmula VII respectivamente.

15 Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula I haciendo reaccionar productos intermedios VII con nucleófilos (esquema 3)

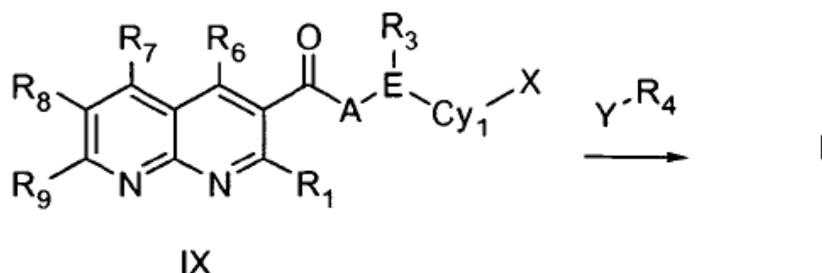


Esquema 3.

- 20 Pueden tratarse compuestos según la fórmula I en los que R1=OH con por ejemplo POCl<sub>3</sub> mientras se calienta para obtener el producto intermedio VIII de 2-cloronaftiridina. El 2-cloro puede desplazarse fácilmente mediante alcoholes y aminas mediante calentamiento en un disolvente tal como DMF o DMSO en presencia de una base adecuada para obtener productos finales de fórmula I en la que R1=-OR, -NHC0-C3 o -N(C0-C3)<sub>2</sub>.

25

Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula I mediante acoplamiento de productos intermedios VIII (esquema 4)

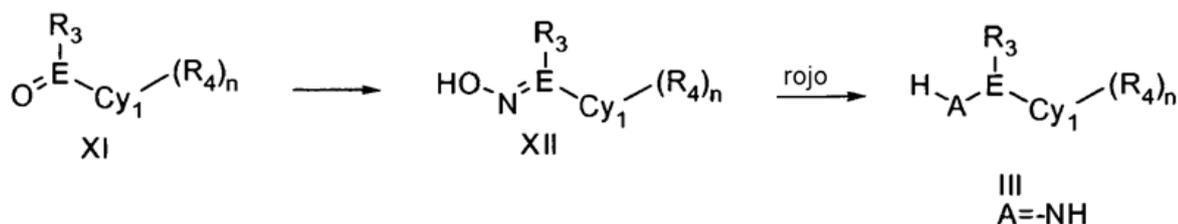
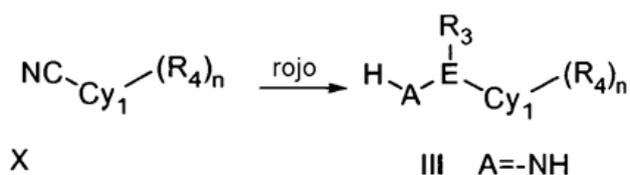


## Esquema 4.

Puede lograrse la formación de compuestos de fórmula I mediante el acoplamiento del producto intermedio IX, en el que la X representada es preferiblemente, pero sin limitarse a, halógenos tales como Br o I pero también puede ser triflatos o mesilatos, con el producto intermedio X en el que la Y representada es B(OH)<sub>2</sub>, B(OR)<sub>2</sub>, SnR<sub>3</sub>, ZnCl, SiR<sub>3</sub> en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado, por ejemplo Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula III (esquema 5)

10

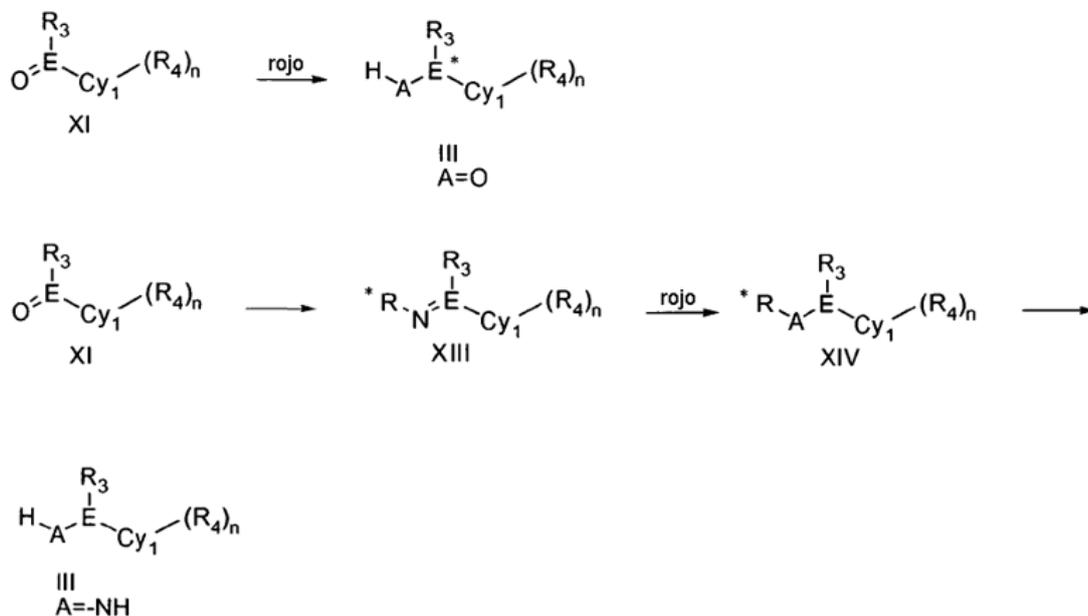


## Esquema 5.

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula III en la que A es -NH, E=C1 y R<sub>3</sub>=H a partir de nitrilos X aromáticos fácilmente disponibles a través de reducción usando por ejemplo LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub> y NiCl<sub>2</sub>, gas hidrógeno y un catalizador adecuado y Ra/Ni dependiendo de la naturaleza de R<sub>4</sub> y Cy<sub>1</sub>. Alternativamente, pueden prepararse aminas a partir de las cetonas o aldehídos correspondientes (fórmula XI). Pueden convertirse compuestos de carbonilo XI fácilmente disponibles en oximas XII mediante condensación con hidroxiamina que entonces puede reducirse hasta la amina III deseada usando por ejemplo LiAlH<sub>4</sub> o gas hidrógeno con un catalizador adecuado.

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula III en la que A es -OH a partir de ésteres o ácidos carboxílicos fácilmente disponibles a través de reducción usando por ejemplo LiAlH<sub>4</sub> o BH<sub>3</sub> dependiendo de la naturaleza de R<sub>4</sub> y Cy<sub>1</sub> de fórmula I.

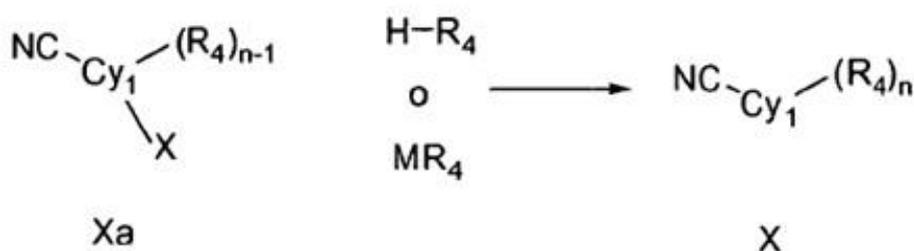
Métodos de preparación de productos intermedios enriquecidos enantioméricamente de fórmula III (esquema 6)



Esquema 6.

5

Pueden separarse mezclas racémicas de III en la que R<sub>3</sub> no es H en los correspondientes enantiómeros a través de separación quiral usando cromatografía quiral usando una fase estacionaria quiral adecuada. Pueden prepararse aminas enriquecidas enantioméricamente correspondientes a la fórmula III tratando una mezcla racémica de III con un ácido quiral y luego separando las sales diastereoméricas a través de por ejemplo recristalización. Además pueden derivatizarse mezclas racémicas de III con un grupo auxiliar quiral seguido por separación de los diastereómeros formados a través de recristalización o cromatografía. Entonces puede obtenerse el compuesto enriquecido enantioméricamente escindiendo el grupo auxiliar. La resolución cinética usando una lipasa adecuada y un donador de acetilo también puede proporcionar III en una forma enriquecida enantioméricamente. Métodos de síntesis asimétricos también pueden producir el producto intermedio III directamente en una forma enriquecida enantioméricamente. Pueden prepararse alcoholes quirales III en los que A=O a partir de cetona XI a través de una reducción enantioselectiva usando catalizadores de oxazaborlidina, boranos quirales o catalizadores de metales de transición quirales en condiciones de hidrogenación normales o de transferencia de fases. Pueden prepararse aminas quirales III en las que A=-NH a partir de iminas quirales XIII obtenidas a partir de la condensación de las correspondientes cetonas XI y una amina quiral, por ejemplo (S)-1-feniletanamina, seguido por una reducción diastereoselectiva usando un agente reductor de hidruro, por ejemplo NaBH<sub>4</sub>. Puede obtenerse finalmente la amina quiral III en la que A=NH a través de la escisión del enlace N-R de XIII a través de por ejemplo hidrogenólisis usando paladio y gas hidrógeno.

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula X (esquema 7)

Esquema 7.

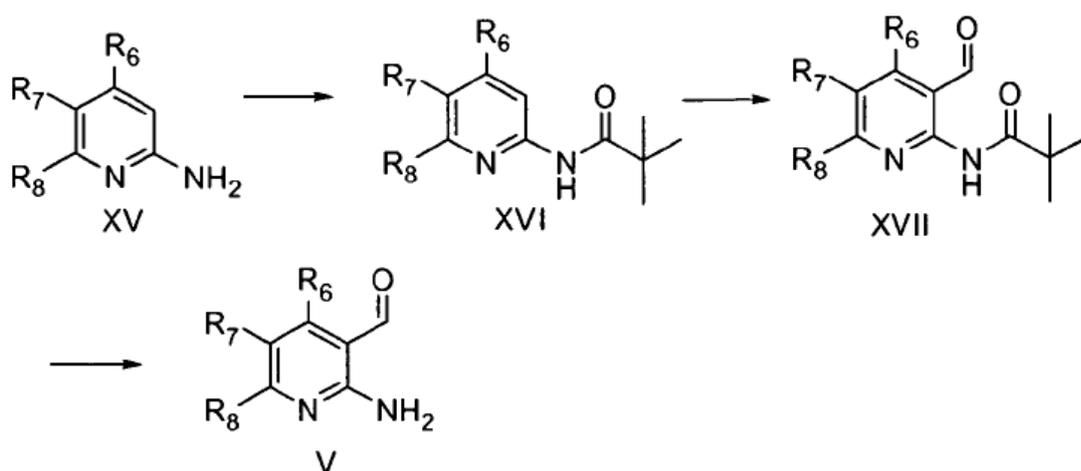
5

Utilizando sustitución nucleófila aromática, pueden prepararse nitrilos de fórmula X a partir de nitrilos disponibles comercialmente de fórmula Xa en la que X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno. Entonces se hace reaccionar el nitrilo Xa con el reactivo nucleófilo R<sub>4</sub>, o bien como un compuesto neutro HR<sub>4</sub> o bien como una sal MR<sub>4</sub> en la que M es un catión tal como sodio o potasio. La reacción puede realizarse en disolventes próticos polares (tales como agua o etanol) o apróticos polares (tales como DMF, THF o DMSO) o mezclas de los mismos. Dependiendo de la reactividad del material de partida Xa, así como la reactividad del reactivo R<sub>4</sub>, la reacción puede realizarse a temperatura ambiental o elevada.

15

La sal MR<sub>4</sub> puede generarse antes de la reacción tratando el compuesto neutro HR<sub>4</sub> con una base apropiada tal como metal de sodio o hidruro de sodio. La generación de la sal MR<sub>4</sub> se realiza normalmente en un disolvente aprótico polar tal como DMF, THF o DMSO.

20

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula V (esquema 8)

Esquema 8

25

Pueden prepararse 2-amino-3-piridin-carboxaldehídos adecuadamente sustituidos según la fórmula V a partir de las 2-aminopiridinas XV correspondientes y fácilmente disponibles a través de una secuencia de pivaloílación, litiación y formilación. En primer lugar, se tratan aminopiridinas según la fórmula X-V con cloruro de pivaloilo en presencia de una base adecuada. El grupo pivaloilo actúa entonces como grupo director en la siguiente etapa de litiación. Los compuestos según la fórmula XVI se tratan con un reactivo de alquilo-litio y

30

se extingue el producto intermedio litiado con DMF y tras la hidrólisis se obtienen productos según la fórmula XVII. La eliminación final del grupo pivaloilo en por ejemplo HCl/agua proporciona V.

5	<u>Ejemplos de compuestos</u>
	<u>Abreviaturas</u>
	DMF N,N'-Dimetilformamida
	EDC 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	HOBt N-Hidroxibenzotriazol
10	THF Tetrahidrofurano
	DMS Dimetilsulfóxido
	Dppf Bis-(Difenilfosfino)ferroceno
	sat. Disolución acuosa saturada
	Boc t-Butoxicarbonilo
15	TFA Ácido trifluoroacético
	DMA 4-Dimetilaminopiridina
	DIPE N,N-Diisopropiletilamina
	h hora
	t.a. temperatura ambiente
20	CR Contracción restante
	equiv. equivalentes
	cuant. cuantitativo
	ac. acuoso
	Ph fenilo
25	tol tolueno
	pyr piridina
	dba dibencilidenacetona
	XPho 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilfenilo
	BIN 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'binaftilo
30	CDI carbonildiimidazol
	DME 1,2-dimetoxietano
	Pet. petróleo
	CBS Corey-Bakshi-Shibata
	pTso ácido para-toluenosulfónico

35

#### Preparación de productos intermedios

A continuación siguen ejemplos no limitativos sobre la síntesis de productos intermedios útiles para la preparación de compuestos de fórmula I.

40

#### Preparación de compuestos finales

A continuación siguen ejemplos no limitativos sobre la síntesis de compuestos finales de fórmula I.

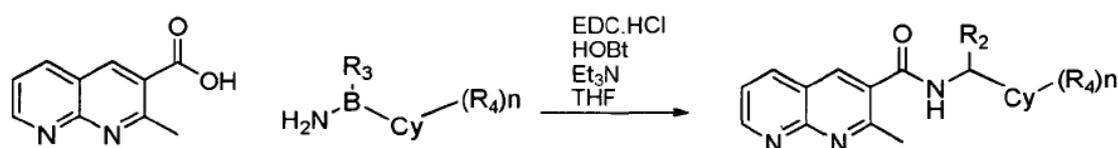
45

#### Métodos generales

Todos los materiales se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Se destiló THF a partir de sodio y benzofenona. Se registraron espectros de RMN (en CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD o DMSO-d<sub>6</sub>) en un espectrómetro Bruker DRX 400 o en un espectrómetro Bruker Ultrashield 400 a 400 MHz. Todos los desplazamientos químicos son en ppm en la escala delta (δδδ) en relación con

TMS usando el pico de  $\text{CHCl}_3$  residual en  $\text{CDCl}_3$ , o el pico de  $\text{CD}_2\text{HOD}$  residual en  $\text{CD}_3\text{OD}$ , o el pico de  $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$  residual en  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  como patrón interno (7,26, 3,31 ó 2,50 ppm respectivamente en relación con TMS) y la división fina de las señales tal como aparecen en los registros (s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete, a: señal ancha). Se realizó cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice Davisil de 35-70  $\mu\text{m}$  de 60Å. Se realizaron análisis de CCF sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) y se visualizaron bajo una lámpara de UV a 254/365 nm.

## Esquema 9

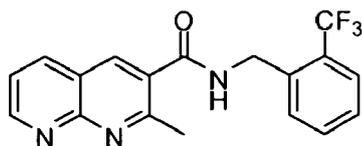


Procedimiento general para la síntesis de 1,8-naftiridin-3-carboxamidas mediante acoplamiento de amidas (esquema 9)

Se suspendieron 2-metil-1,8-naftiridina (1,0 eq.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,1 eq.), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,5 eq.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,0 eq.) en THF anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió la amina correspondiente (1,1 eq.) a la mezcla y se continuó agitando durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo el producto con EtOAc, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (sistema de disolventes, rendimiento y datos analíticos facilitados para cada compuesto).

Ejemplo 1

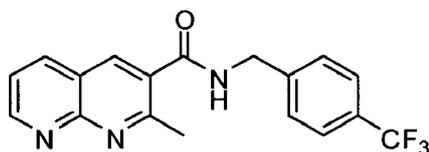
2-Metil-N-(2-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 → 97:3)

Rendimiento: 71%

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,07 (m, 1H), 8,49-8,46 (m, 2H), 7,76-7,62 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,84 (s, 3H).
Ejemplo 2

2-Metil-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 → 96:4)

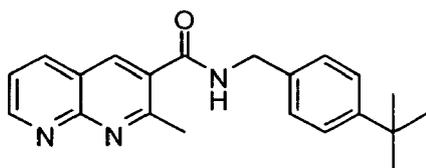
Rendimiento: 37%

5 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,05 (m, 1H), 8,46-8,44 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 3

N-(4-terc-Butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

10



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

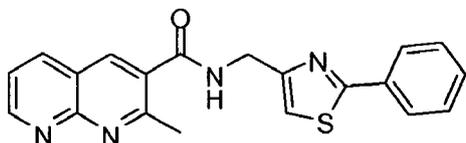
15 Rendimiento: 82%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36 (d 2H), 6,43 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

20

Ejemplo 4

2-Metil-N-((2-feniltiazol-4-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



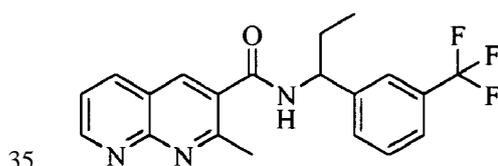
25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

Rendimiento: 82%

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,77 (da, 1H), 7,61-7,29 (m, 7H), 6,53 (ta, 1H), 4,76 (d, 2H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 5

2-Metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



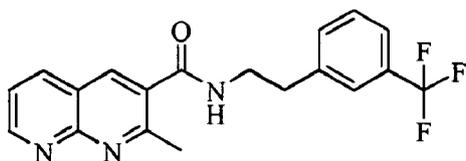
35

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

Rendimiento: 38%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (sa, 1H), 7,71 (da, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,21 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,11 (t, 3H).

5 Ejemplo 6  
2-Metil-N-(3-(trifluorometil)fenetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

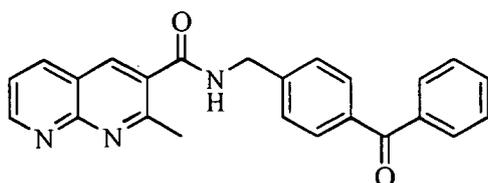


10 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

Rendimiento: 74%

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61-7,46 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 6,58 (ta, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,78 (s, 3H).

Ejemplo 7  
N-(4-Benzoilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



20

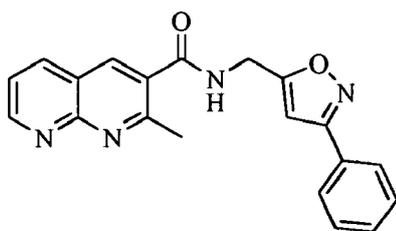
( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10)

Rendimiento: 64%

25

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,07 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 4H), 7,69-7,58 (m, 4H), 7,57-7,50 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,84 (s, 3H).

30 Ejemplo 8  
2-Metil-N-((3-fenilisoxazol-5-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



35

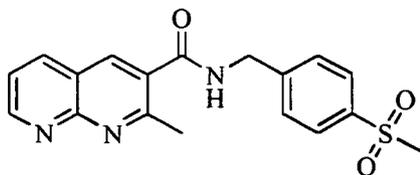
( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10)

Rendimiento: 71%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,07 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 9

5 2-Metil-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92:8)

10

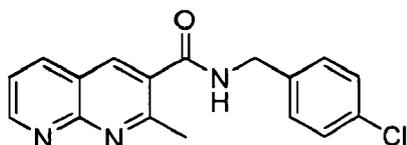
Rendimiento: 55%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,07 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

15

Ejemplo 10

N-(4-Clorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



20

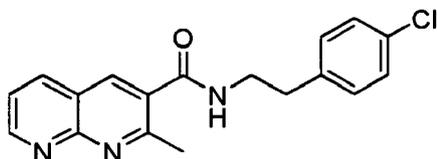
( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3)

Rendimiento: 16%

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,06 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 11

30 N-(4-Clorofenetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



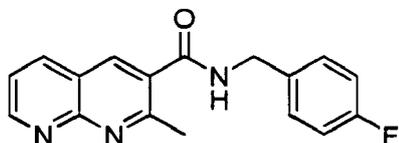
( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96:4)

35 Rendimiento: 39%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,05 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 4H), 3,69 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,71 (s, 3H).

Ejemplo 12

N-(4-Fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



5

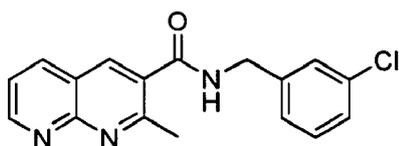
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4)

Rendimiento: 35%

10 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,05 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 13

N-(3-Clorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



15

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4)

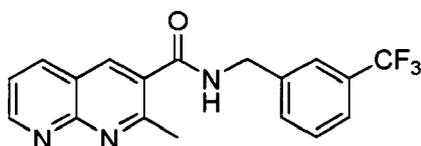
20 Rendimiento: 27%

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,46 (sa, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

25

Ejemplo 14

2-Metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

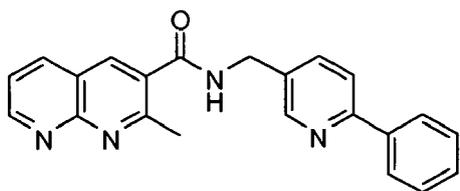
30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4)

Rendimiento: 44%

35 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,80-7,50 (m, 5H), 4,70 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 15

2-Metil-N-((6-fenilpiridin-3-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

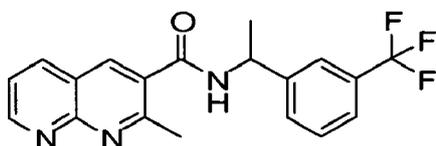


(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1)

5 Rendimiento: 64%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,06 (ta, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,73 (s, 3H).

10 Ejemplo 16  
2-Metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

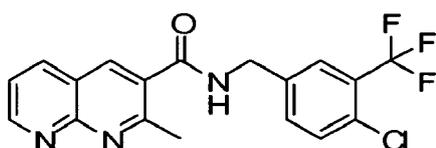


15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

Rendimiento: 54%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,70 (d, 3H).

Ejemplo 17  
N-(4-Cloro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

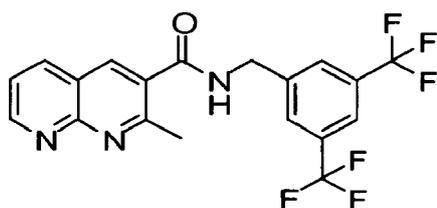


25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1)

Rendimiento: 45%

30 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 2,80 (s, 3H).

35 Ejemplo 18  
N-(3,5-bis(Trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1)

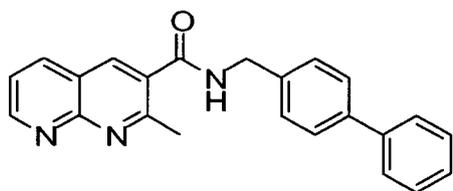
5 Rendimiento: 81%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 4,86 (d, 2H), 2,80 (s, 3H).

10

Ejemplo 19

N-(Bifenil-4-ilmetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



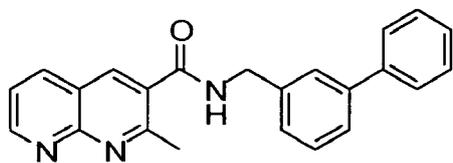
15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1)

Rendimiento: 76%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,05 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,63 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

Ejemplo 20

N-(Bifenil-3-ilmetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



25

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

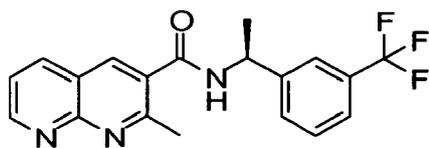
Rendimiento: 61%

30

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,36-7,47 (m, 6H), 6,47 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 2,93 (s, 3H).

Ejemplo 21

35 (S)-2-Metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

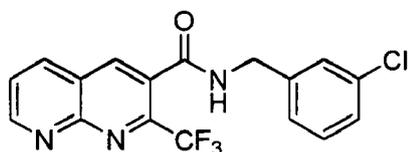


(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)

5 Rendimiento: 63%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,44-7,62 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,73 (d, 3H).

10 Ejemplo 22  
N-(3-Clorobencil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

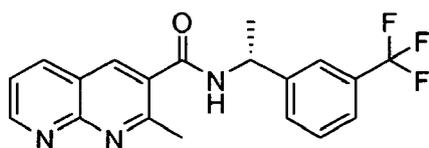


15 Precipitado a partir de EtOAc

Rendimiento: 52%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,24 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,47 (sa, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 4,62 (s, 2H).

Ejemplo 23  
(R)-2-Metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



25

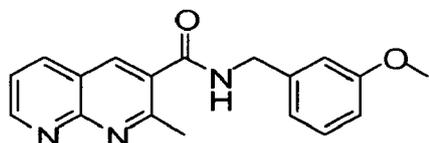
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)

Rendimiento: 64%

30

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (m, 1H); 7,51 (m, 3H), 7,25 (m 1H), 5,38 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,72 (d, 3H).

35 Ejemplo 24  
N-(3-Metoxibencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)

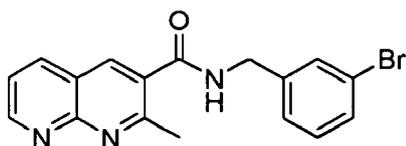
Rendimiento: 35%

5 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,02 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 25

N-(3-Bromobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

10



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

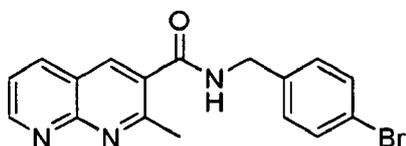
15 Rendimiento: 26%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (sa, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,69 (d, 2H), 2,84 (s, 3H).

20

Ejemplo 26

N-(4-Bromobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



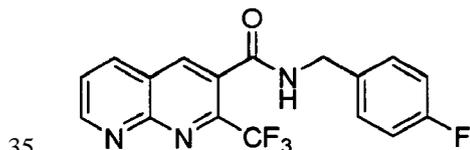
25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

Rendimiento: 22%

30 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,55(m, 2H), 7,38(m, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 27

N-(4-Fluorobencil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3)

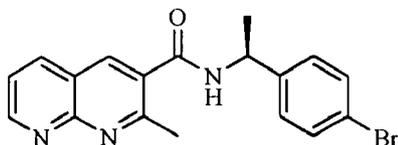
Rendimiento: 71%

40

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,24 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,86-7,43 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,60 (s, 2H).

Ejemplo 28

5 (S)-N-(1-(4-Bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



Rendimiento: 77%

10

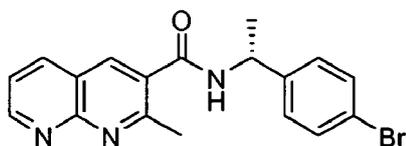
Cristalizado a partir de EtOAc, éter de pet.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,06 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,57 (d, 2H).

15

Ejemplo 29

(R)-N-(1-(4-Bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



20

( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1)

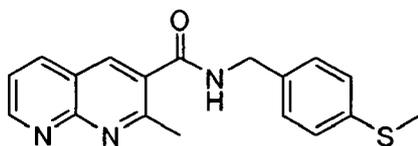
Rendimiento: 68%

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,02 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,68 (d, 3H).

Ejemplo 30

2-Metil-N-(4-(metiltio)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

30



( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  30:1)

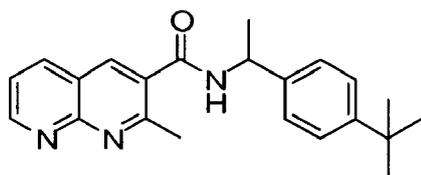
35 Rendimiento: 40%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,00 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 4,65 (d, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

40

Ejemplo 31

N-(1-(4-terc-Butilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

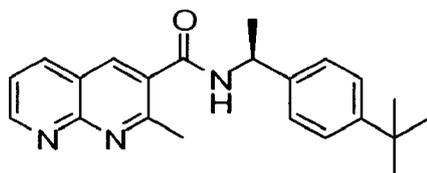


(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4)

5 Rendimiento: 83%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,43 (m, 5H) 6,59 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,68 (d, 3H), 1,34 (s, 9H).

10 Ejemplo 32  
(S)-N-(1-(4-terc-Butilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

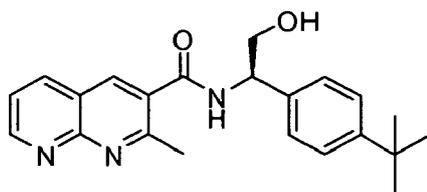


15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4)

Rendimiento: 92%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 6,59 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,68 (d, 3H), 1,34 (s, 9H).

Ejemplo 33  
(R)-N-(1-(4-terc-Butilfenil)-2-hidroxietil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

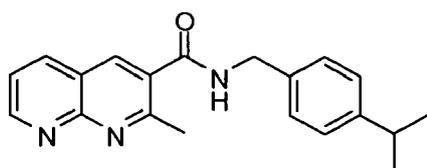


25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)

Rendimiento: 53%

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

35 Ejemplo 34  
N-(4-Isopropilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

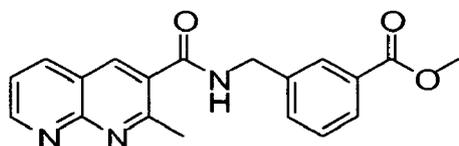


(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

5 Rendimiento: 30%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,70 (t, 1H), 4,66 (d, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,26 (d, 6H).

10 3-((2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxamido)metil)benzoato de metilo



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

15

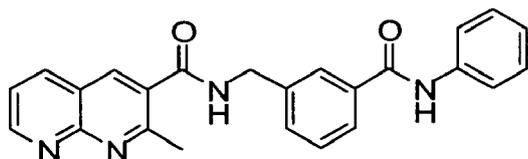
Rendimiento: 61%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,98 (m, 1H); 7,65 (m, 1H), 7,47 (m 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

20

### Ejemplo 35

2-Metil-N-(3-(fenilcarbamoil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

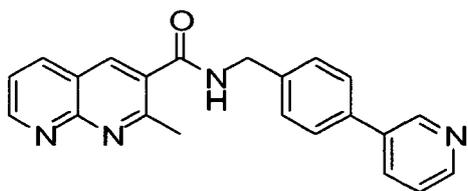


25

Se añadieron 62 mg (1,48 mmol) de LiOH a una disolución de 330 mg (0,98 mmol) de 3-((2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamido)metil)benzoato de metilo en 10 ml de THF/agua (1:1). Se agitó la disolución a t.a. durante 6 h y luego se diluyó con agua. Se eliminó THF a presión reducida y se lavó la disolución acuosa con EtOAc. Se acidificaron las fases acuosas con HCl 1 M y se extrajeron con EtOAc y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron dando 80 mg de un residuo bruto. Se disolvió el residuo bruto en 2,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron 42 µl (0,49 mmol) de cloruro de oxalilo seguido por una gota de DMF. Se agitó la mezcla a t.a. durante 3 h y entonces se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron 2,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al cloruro de ácido bruto. 174 µl (1,25 mmol) de Et<sub>3</sub>N seguido por 45 µl (0,49 mmol) de anilina. Se agitó la mezcla resultante durante la noche a t.a. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) dio 50 mg (13%, 2 etapas) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

35



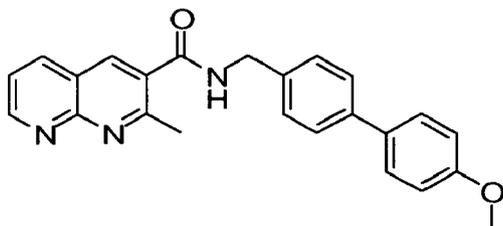


(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1)

5 Rendimiento: 26%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,98(s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 4,73 (d, 2H), 2,79 (2, 3H).

10 Ejemplo 38  
N-((4'-Metoxibifenil-4-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

Rendimiento: 10%

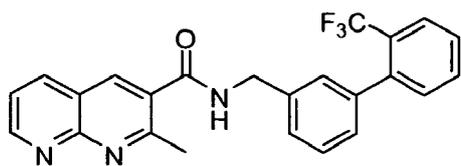
20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 4H), 7,38-7,47 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,72 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).

Procedimiento general B para el acoplamiento de bromuros de arilo con ácidos borónicos (véase el esquema 10 anterior).

25 En un tubo de presión con tapón de rosca, se suspendieron N-(3-bromobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida o N-(4-bromobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida (1,0 eq.) y el correspondiente ácido borónico (1,4 eq.) en una mezcla de tolueno:EtOH (4:1). Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat.) (bromuro de arilo 0,2 ml/mmol). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Se selló el tubo y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 h. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida.

35 Se sintetizaron las siguientes sustancias siguiendo el procedimiento general B para el acoplamiento de bromuros de arilo con el correspondiente ácido borónico. El sistema de disolventes usado para la purificación, el rendimiento y los datos analíticos se facilitan para cada compuesto.

40 Ejemplo 39  
2-Metil-N-((2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

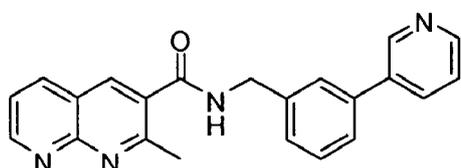


(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

5 Rendimiento: 82%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,77 (da, 1H), 7,61-7,29 (m, 7H), 6,53 (ta, 1H), 4,76 (d, 2H), 2,90 (s, 3H).

10 Ejemplo 40  
2-Metil-N-(3-(piridin-3-il)benzil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

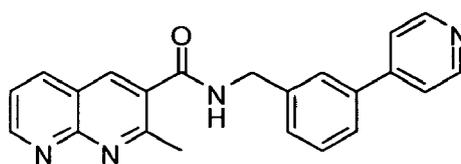


15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 → 90:10)

Rendimiento: 58%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,17 (sa, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,85 (ta, 1H), 4,80 (d, 2H), 2,98 (s, 3H).

25 Ejemplo 41  
2-Metil-N-(3-(piridin-4-il)benzil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

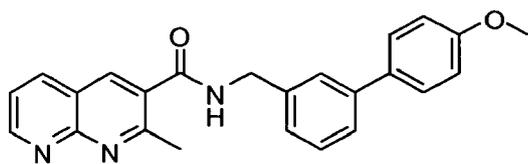


(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4 → 90:10)

30 Rendimiento: 61%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (m, 1H), 8,685-8,66 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,70 (sa, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), 6,62 (ta, 1H), 4,80 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H).

35 Ejemplo 42  
N-((4'-Metoxibifenil-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

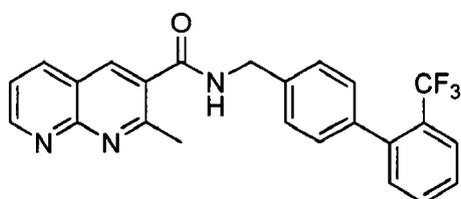
5 Rendimiento: 83%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,59 (sa, 1H), 7,55-7,51 (m, 3H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,99 (d, 2H), 6,65 (ta, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,86 (s, 3h), 2,90 (s, 3H).

10

Ejemplo 43

2-Metil-N-((2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



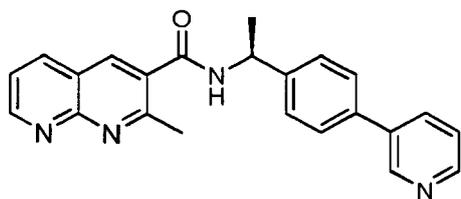
15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

Rendimiento: 80%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,77 (da, 1H), 7,61-7,45 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,84(m, 1H), 4,78 (d, 2H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 44

(S)-2-Metil-N-(1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



25

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

Rendimiento: 36%

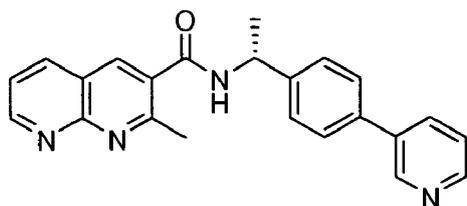
30

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,07 (m, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,56-8,40 (m, 3H), 8,12 (m, 1H), 7,80-7,50 (m, 6H), 5,34 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,64 (d, 2H).

Ejemplo 45

35

(R)-2-Metil-N-(1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

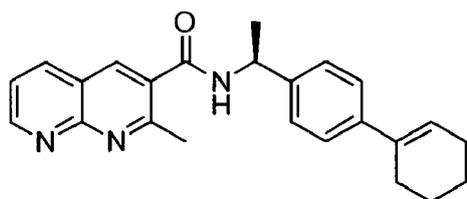
5 Rendimiento: 64%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (sa, 1H), 8,58 (sa, m), 8,52 (d, 1H), 8,36 (sa, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,62 (d, 3H).

10

Ejemplo 46

(S)-N-(1-(4-Ciclohexenilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



15

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4)

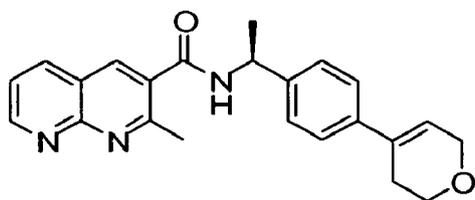
Rendimiento: 94%.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06 (m, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,13 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (d, 3H).

25

Ejemplo 47

N-(4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



30 En un tubo de presión con tapón de rosca, se disolvieron (S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida (50 mg, 0,14 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (28,4 mg, 0,14 mmol) en dimetoxietano. Se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (dis. 2 M ac., 0,5 ml) y LiCl (17,2 mg, 0,41 mmol). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,1 mg, 0,003 mmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 h. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados

35

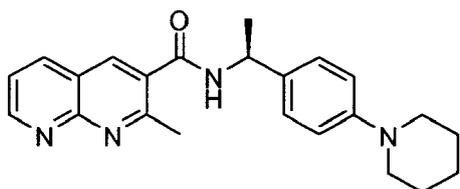
(MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida; éter de pet., EtOAc (4:1) proporcionando 29 mg (55%) del compuesto del título.

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (dd, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 6,27 (d, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,34 (dd, 2H), 3,95 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,68 (d, 3H).

#### Ejemplo 48

(S)-2-Metil-N-(1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

10



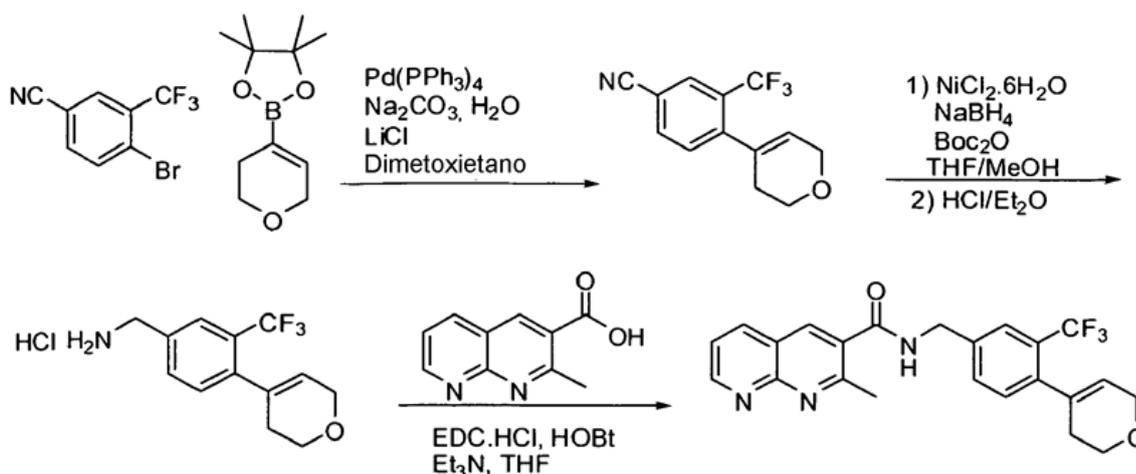
15

Se agitó una mezcla de 174 mg (0,47 mmol) de (S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 11 mg (0,012 mmol) de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> y 23 mg (0,048 mmol) de XPhos en 3,5 ml de DME y se desgasificó a temperatura ambiente durante 5 min. en un tubo sellable de pared gruesa. Se añadieron 250 mg (1,18 mmol) de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y 52 μl (0,52 mmol) de piperidina. Se selló el tubo y se calentó a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1. Se concentró el filtrado y se purificó con cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1) dando 54 mg (31%) del compuesto del título.

20

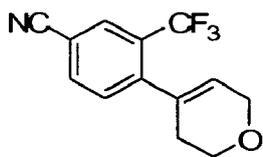
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,26 (m, 1H), 3,14, (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,64 (d, 3H), 1,55 (m, 2H).

25 Esquema 11



4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo.

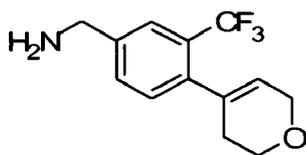
30



En un tubo de presión con tapón de rosca, se disolvieron 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (425 mg, 1,70 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (357,1 mg, 1,70 mmol) en dimetoxietano. Se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (dis. 2 M ac., 2,5 ml) y LiCl (216,4 mg, 5,1 mmol). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39,3 mg, 0,03 mmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 h. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida; éter de pet., EtOAc (4:1) proporcionando 254 mg (59%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,29 (dd, 2H), 3,92 (t, 2H), 2,36 (m, 2H).

Clorhidrato de (4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)metanamina.

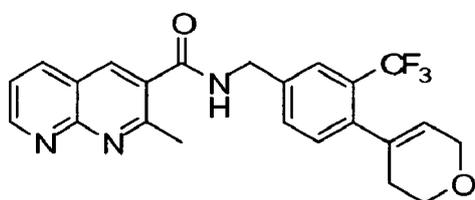


Se sintetizó este compuesto con un rendimiento del 94% siguiendo el procedimiento general F para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas, véase a continuación.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,84 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,25 (dd, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 2,35 (m, 2H).

**Ejemplo 49**

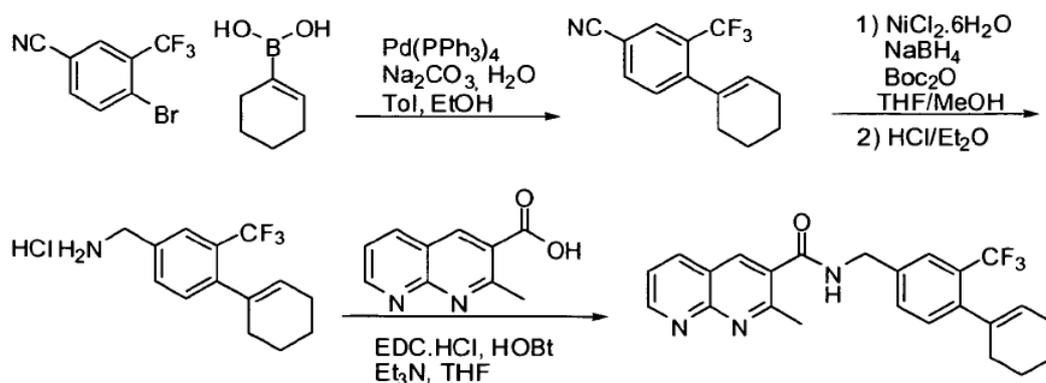
N-(4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



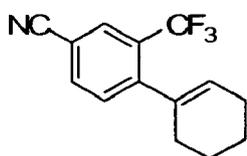
Se sintetizó esta sustancia siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 → 94:6) dando la sustancia del título con un rendimiento del 55%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (dd, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,76 (d, 2H), 4,28 (dd, 2H), 3,92 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (m, 2H).

Esquema 12



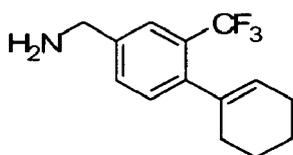
5 4-Ciclohexenil-3-(trifluorometil)benzonitrilo.



10 Se sintetizó este compuesto siguiendo el procedimiento general B para el acoplamiento de bromuros de arilo con ácidos borónicos. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter de pet., EtOAc 95:5 → 90:10) dando el compuesto del título con un rendimiento del 80%.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,63 (m, 1H), 2,18 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Clorhidrato de (4-ciclohexenil-3-(trifluorometil)fenil)metanamina.



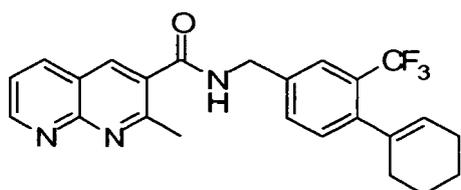
20 Se sintetizó este compuesto siguiendo el procedimiento general F para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas, véase a continuación, dando el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,79 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,75 (m, 4H).

### Ejemplo 50

N-(4-Ciclohexenil-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

30

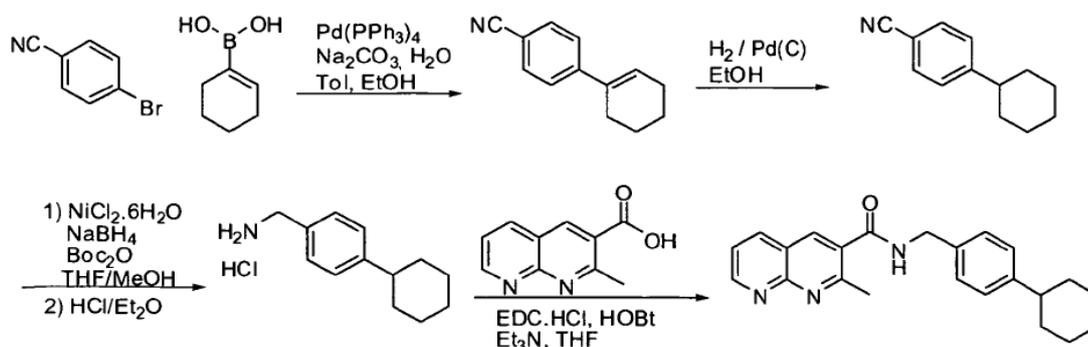


Se sintetizó esta sustancia siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general, véase a continuación. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 → 94:6) dando la sustancia del título con un rendimiento del 59%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (dd, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,74 (d, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

10

## Esquema 13



## 15 4-Ciclohexenilbenzonitrilo.

Se sintetizó este compuesto siguiendo el procedimiento general B para el acoplamiento de bromuros de arilo con ácidos borónicos. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna; éter de pet., EtOAc (97:3 → 95:5) proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 83%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,27 (m, 1 H), 2,39 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

## 25 4-Ciclohexilbenzonitrilo.

Se disolvió 4-ciclohexenilbenzonitrilo (404 mg, 2,2 mmol) en 15 ml de EtOH y se añadieron 40 mg de Pd/C al 10%. Se agitó la mezcla de reacción bajo H<sub>2</sub> a 3,0 atm. durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de Celite con lavado con EtOAc. Se concentró el filtrado y se usaron 350 mg (86%) del producto bruto directamente en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 2,55 (m, 1 H), 1,83 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 0,89 (m, 2H).

35

Clorhidrato de (4-ciclohexilfenil)metanamina.

Se sintetizó este compuesto siguiendo el procedimiento general F para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas, dando el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,15 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 0,91 (m, 2H)

### Ejemplo 51

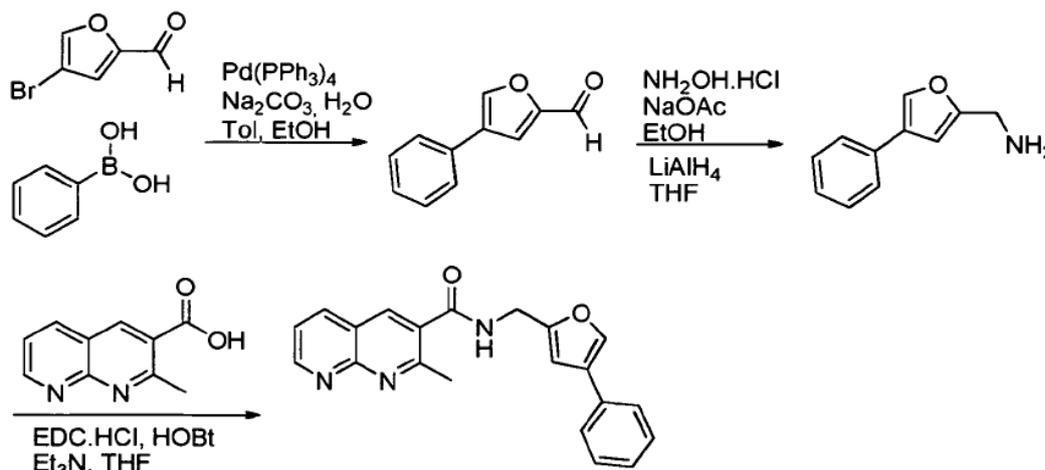
#### N-(4-Ciclohexilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

10

Se sintetizó esta sustancia siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) dando la sustancia del título con un rendimiento del 44%.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,04 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (dd, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,54 (t, 1H), 4,67 (d, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,35 (m, 6H).

#### Esquema 14



#### 4-Fenilfuran-2-carbaldehído

25 En un tubo de presión con tapón de rosca, se suspendieron 4-bromofuran-2-carbaldehído (504 mg, 2,88 mmol) y ácido fenilborónico (491,7, 4,03 mmol) en una mezcla de tolueno:EtOH (4:1). Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (sat.) (6,0 ml). Se burbujeó  $\text{N}_2$  a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (166,4 mg, 0,05 mmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla a reflujo durante 4,0 h. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 90/10  $\rightarrow$  85/15) proporcionando la sustancia del título con un rendimiento del 97%.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,72 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H).

#### (4-Fenilfuran-2-il)metanamina

A una disolución de 4-fenilfuran-2-carbaldehído (470 mg, 2,73 mmol) en EtOH se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (227,6 mg, 3,28 mmol) y acetato de sodio (268,6 mg, 3,28 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta sequedad. Entonces se disolvió el residuo en THF anhidro (20,0 ml) bajo N<sub>2</sub>. Se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1,0 M en THF) (3,2 ml) a la disolución. Se agitó la mezcla a t.a. durante 24 h. Entonces se vertió cuidadosamente en MeOH (50 ml), se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10 → 85/15) proporcionando la sustancia del título con un rendimiento del 21%.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (d, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,82 (s, 2H).

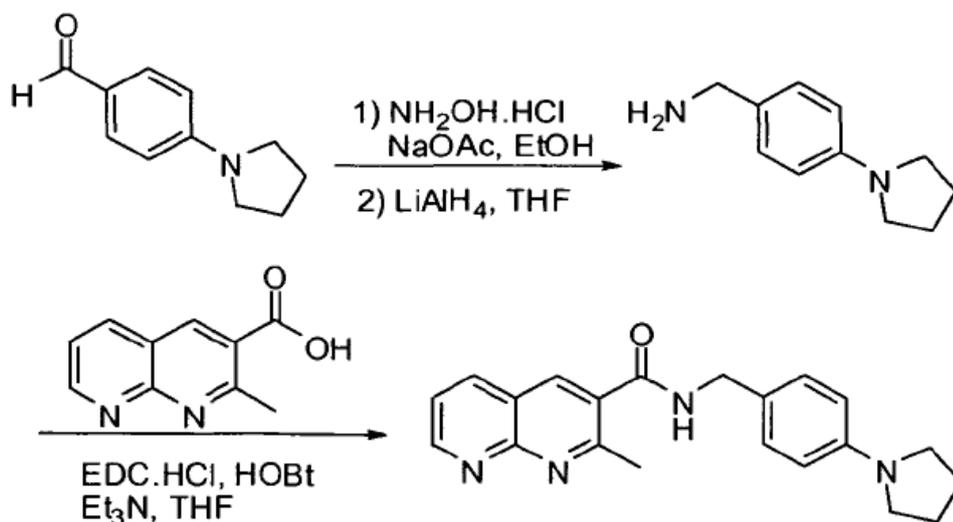
### Ejemplo 52

2-Metil-N-((4-fenilfuran-2-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

Se acoplaron (4-fenilfuran-2-il)metanamina y ácido 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general (véase anteriormente). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) proporcionando la sustancia del título con un rendimiento del 87%.

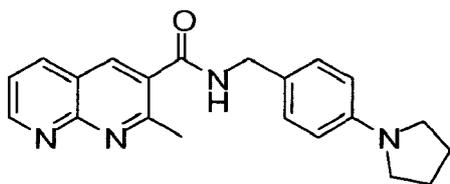
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52-7,34 (m, 5H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 4,75 (d, 2H), 2,90 (s, 3H).

Esquema 15



### Ejemplo 53

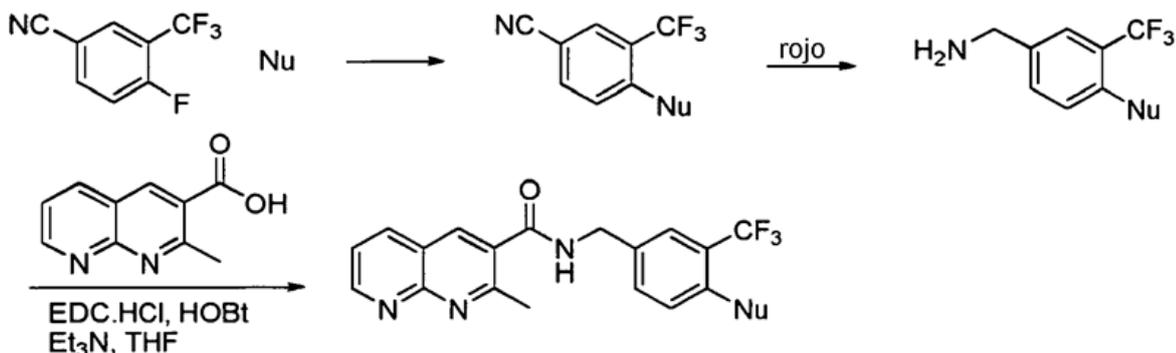
2-Metil-N-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



A una disolución de 4-(1-pirrolidino)-benzaldehído (833 mg, 4,75 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (396,4 mg, 5,70 mmol) y acetato de sodio (467,8 mg, 5,70 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó durante 1,0 hora. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta sequedad. Entonces se disolvió el residuo en THF anhidro (20,0 ml) bajo N<sub>2</sub>. Se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1,0 M en THF) (5,7 ml) a la disolución. Se agitó la mezcla a t.a. durante 24 h. Entonces se vertió cuidadosamente en MeOH (60 ml), se eliminó el disolvente y se suspendió el residuo en MeOH y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida produciendo 4-(1-pirrolidino)-bencilamina que se acopló a 2-metil-1,8-naftiridina siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) dando la sustancia del título con un rendimiento del 29%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,24 (sa, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,03 (m, 4H).

Esquema 16 – Sustitución aromática nucleófila de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo, reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas y acoplamiento de bencilaminas y 2-metil-1,8-naftiridina



Procedimiento general C para la sustitución aromática nucleófila de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (esquema 16).

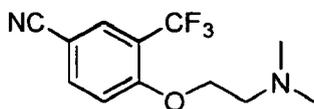
Se suspendió NaH (2,2 eq.) en DMF bajo N<sub>2</sub>. Se enfrió la suspensión usando un baño de hielo. Se añadieron lentamente 2,0 equiv. del correspondiente nucleófilo (Nu en el esquema 16). Se agitó la mezcla durante 20 min. Entonces se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (1,0 eq.) a la mezcla y se continuó la agitación durante entre 1,0 y 18,0 horas. Entonces se vertió la mezcla en NH<sub>4</sub>Cl (sat). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida.

Se sintetizaron las siguientes sustancias siguiendo el procedimiento general C para la sustitución aromática nucleófila de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo. El sistema de di-

solventes usado para la purificación, el rendimiento y los datos analíticos se facilitan para cada compuesto.

4-(2-(Dimetilamino)etoxi)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

5

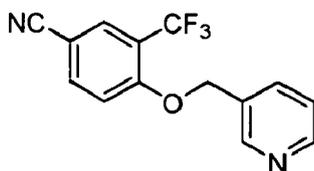


Rendimiento: cuant.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,34 (s, 6H).

4-(Piridin-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

15

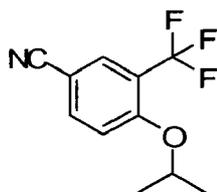


Rendimiento: cuant.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (da, 1H), 8,64 (m, 1H), 7,92 (sa, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,28 (s, 2H).

4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo

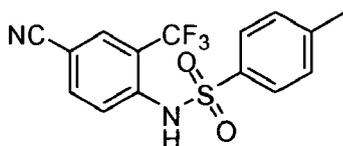
25



Rendimiento: 84%

$R_f=0,46$  (éter de petróleo/EtOAc 1:1).

30 N-(4-Ciano-2-(trifluorometil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida

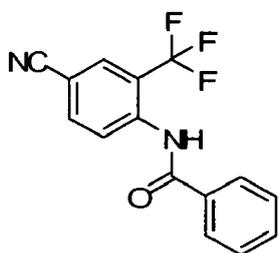


Rendimiento: 37%

35

Cromatografía ultrarrápida: Éter de petróleo /EtOAc (3:1)

N-(4-Ciano-2-(trifluorometil)fenil)benzamida



5 Rendimiento: 69%

$R_f=0,69$  (Éter de petróleo/EtOAc 1:1).

4-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

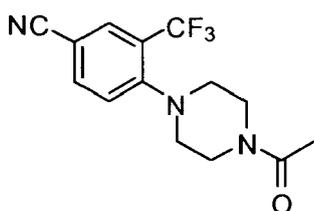
10



Rendimiento: 95%

15  $R_f = 0,3$  (Éter de petróleo/EtOAc 1:1).

4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo.



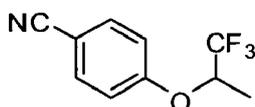
20

Rendimiento: 27%

Cromatografía ultrarrápida: (EtOAc → EtOAc/MeOH 98:2)

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).

4-(1,1,1-Trifluoropropan-2-iloxi)benzonitrilo



30

Se suspendió hidruro de sodio (297 mg, 12,4 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C. Se añadió lentamente 1,1,1-trifluoropropan-2-ol (500 µl, 5,52 mmol) y se agitó la reacción durante 15 minutos a 0°C antes de la adición de 4-fluorobenzonitrilo (500 mg, 4,13 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y entonces se agitó a 50°C durante 20 horas. Se enfrió la reacción, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (4\*20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (8:1) como eluyente dando 690 mg (78%) del compuesto del título como un líquido transparente.

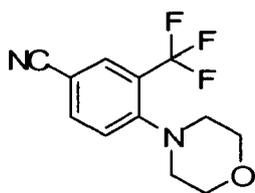
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,76 (m, 1H), 1,53 (d, 3H).

Procedimiento general D para la sustitución aromática nucleófila de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (véase el esquema 16 anterior).

Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 eq.) y 2,0 equiv. del correspondiente nucleófilo (Nu en el esquema 16) a una disolución de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,0 eq.) en DMSO. Se calentó la mezcla a 90°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se eliminaron los sólidos mediante filtración. Se añadió agua al filtrado y se precipitó el producto, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío.

Se sintetizaron las siguientes sustancias siguiendo procedimiento general D para la sustitución aromática nucleófila de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo. El sistema de disolventes usado para la purificación, el rendimiento y los datos analíticos se facilitan para cada compuesto.

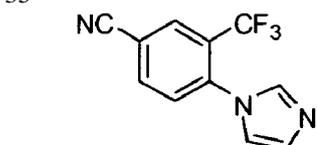
4-Morfolino-3-(trifluorometil)benzonitrilo



Rendimiento: 80%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,95 (m, 4H)

4-(1H-Imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



Rendimiento: 64%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

## 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

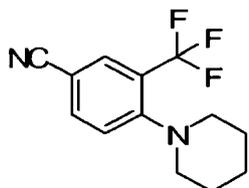


5 Rendimiento: 59%

$R_f=0,07$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1)

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 3,09 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

## 4-(Piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

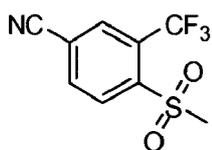


15

Rendimiento: 80%

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,01 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,60 (m, 2H).

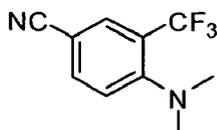
## 4-(Metilsulfonil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



25 Se suspendió 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (400 mg, 2,12 mmol) junto con metano-sulfonato de sodio (216 mg, 2,12 mmol) en DMSO (2 ml) y se agitó a 80°C durante 22 horas. Entonces se enfrió la reacción, se diluyó con 25 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se filtró. Se evaporaron los sólidos filtrados del tolueno dando 536 mg de la sustancia del título (cuant).

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 3,24 (s, 3H).

## 4-(Dimetilamino)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

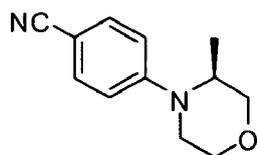


35

Se disolvió 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (240 mg, 1,27 mmol) en DMSO (1 ml) junto con dimetilamina (1 ml, al 40% ac). Se agitó la mezcla a t.a. durante 18 horas seguido por 4 horas a 50°C. Se enfrió la reacción, se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2\*20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó dando 253 mg (93%) de la sustancia del título como un aceite verdoso.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 2,96 (s, 6H).

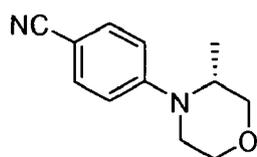
(S)-4-(3-Metilmorfolino)benzonitrilo



Se suspendieron 4-fluorobenzonitrilo (359 mg, 2,97 mmol), (S)-3-metilmorfolina (150 mg, 1,48 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMSO (1,5 ml). Se agitó la mezcla durante 70 horas a 110°C en un matraz de alta presión cerrado. Se enfrió la reacción, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3\*20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (3:1) como eluyente dando 130 mg (43 %) del compuesto del título como sólidos pálidos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,03 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,65 (t, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 1,19 (d, 3H).

(R)-4-(3-Metilmorfolino)benzonitrilo

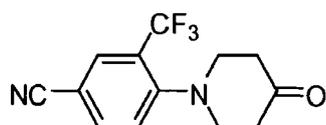


(Éter de pet./EtOAc 3:1)

Rendimiento: 19%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ idéntico a (S)-4-(3-metilmorfolino)benzonitrilo.

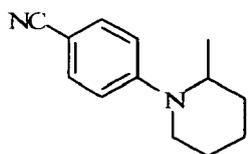
4-(4-Oxopiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



Rendimiento: 24%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,35 (t, 4H), 2,66 (s, 4H).

4-(2-Metilpiperidin-1-il)benzoniitrilo.

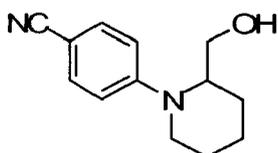


5 (Éter de pet./EtOAc 6:1 → 4:1)

Rendimiento: 36%

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,11 (d, 3H).

4-(2-(Hidroximetil)piperidin-1-il)benzoniitrilo

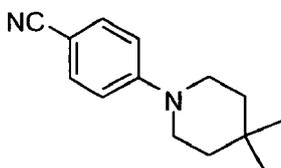


15

En un tubo de presión con tapón de rosca, se suspendieron 4-fluorobenzoniitrilo (354,0 mg, 3,15 mmol), piperidin-2-ilmetanol (363,4 mg, 3,15 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  en DMF (2,0 ml). Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta  $120^\circ\text{C}$  durante 3 días. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2 → 96:4) proporcionando 63 mg (9%) del compuesto del título.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 1,72 (m, 6H).

4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)benzoniitrilo



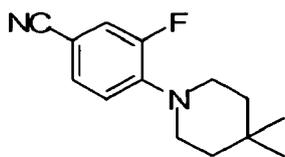
30

(Éter de pet./EtOAc 5:1 → 3:1)

Rendimiento: 54%

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorobenzoniitrilo.

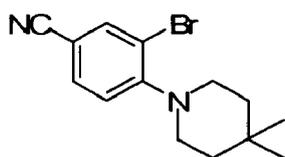


(Éter de pet./EtOAc 9:1)

5 Rendimiento: 46%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,94 (m, 1 H), 3,18 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,01 (s, 6H).

10 3-Bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)benzonitrilo.



(Éter de pet./EtOAc 95:5)

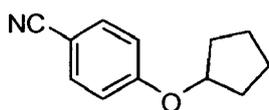
15

Rendimiento: 59%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,06 (d, 1 H), 3,08 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,02 (s, 6H).

20

4-(Ciclopentiloxi)benzonitrilo



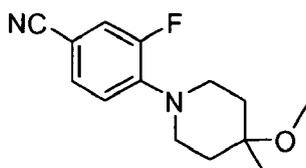
25 (Éter de pet./EtOAc 7:1)

Rendimiento: 64%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,80 (m, 1H), 1,97-1,70 (m a, 6H), 1,64 (m, 2H).

30

3-Fluoro-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo



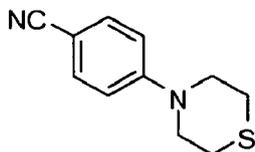
35

Rendimiento: 62%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,23 (s, 3H).

4-Tiomorfolinobenzonitrilo

5



Se disolvieron 4-fluorobenzonitrilo (500 mg, 4,13 mmol) y tiomorfolina (1,18 ml, 12,4 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 40 horas. Se enfrió la reacción, se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (4:1) como eluyente dando 450 mg (53 %) del compuesto del título como sólidos pálidos.

10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,77 (t, 4H), 2,70 (t, 4H).

15 4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorobenzonitrilo



20

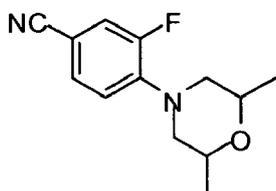
(Éter de pet., EtOAc (4:1  $\rightarrow$  3:1))

Rendimiento: 75%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,28 (d, 2H), 3,14 (d, 2H), 2,01 (m, 4H).

25

4-(2,6-Dimetilmorfolino)-3-fluorobenzonitrilo



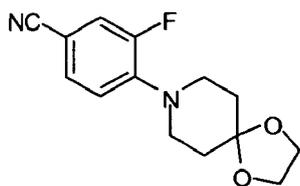
30 (Éter de pet., EtOAc (5:1))

Rendimiento: 64%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,92 (t, 1 H), 3,85 (m, 2H), 3,41 (d, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,24 (d, 6H).

35

3-Fluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)benzonitrilo

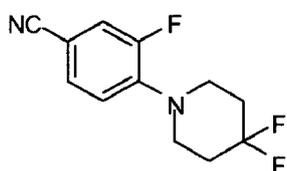


(Éter de pet., EtOAc (2:1))

5 Rendimiento: 95%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,97 (t, 1 H), 4,01 (s, 4H), 3,33 (t, 4H), 1,88 (t, 4H).

10 4-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo



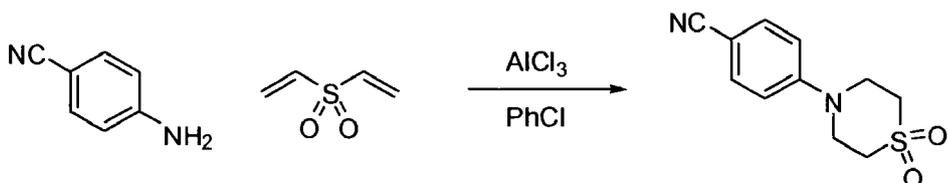
(Éter de pet., EtOAc (5:1))

15

Rendimiento: 80%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,96 (t, 1 H), 3,34 (t, 4H), 2,16 (m, 4H).

20 4-(1,1-Dioxotiomorfolino)benzonitrilo



25 Se suspendió tricloruro de aluminio (1,13 g, 8,46 mmol) en clorobenceno (50 ml) a 0°C. Se añadió divinilsulfona (850  $\mu\text{l}$ , 8,46 mmol) seguido por 4-aminobenzonitrilo (1,0 g, 8,46 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y entonces se agitó a 130°C durante 90 horas. Se enfrió la reacción y se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml), agua (150 ml) y MeOH (50 ml) antes de la filtración. Se separó el líquido filtrado y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron.

30 Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (1:1  $\rightarrow$  0:1) como eluyente dando 610 mg (30%) del compuesto del título como sólidos pálidos.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,99 (t, 4H), 3,10 (t, 4H).

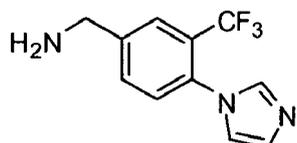
35

Procedimiento general E para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas (véase el esquema 16).

Se disolvió el correspondiente benzonitrilo (1,0 eq.) en THF anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (3,0 eq.) a esta disolución seguido por la adición lenta de BF<sub>3</sub>\*THF (4,0 eq.). Se agitó la mezcla resultante 15 minutos a 0°C, luego 1 h a temperatura ambiente y finalmente se sometió a reflujo durante 15 h. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con MeOH seguido por HCl acuoso (6 M). Se sometió a reflujo la mezcla durante 3 h, se enfrió y se ajustó el pH a 10 mediante la adición de NaOH (al 50% ac.). Se evaporaron los disolventes acuosos y se extrajo el residuo acuoso con cloroformo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron dando las correspondientes bencilaminas.

Se sintetizaron las siguientes sustancias siguiendo el procedimiento general E para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas. El rendimiento y los datos analíticos se facilitan para cada compuesto.

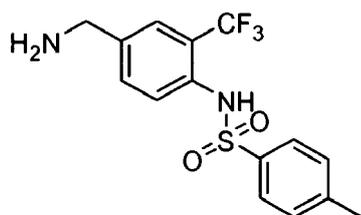
15 (4-(1H-Imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)metanamina



Rendimiento: 89%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

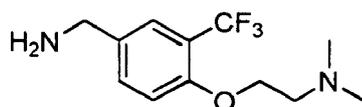
25 N-(4-(Aminometil)-2-(trifluorometil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida



Rendimiento: 90%

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, 1 H), 7,64 (d, 2H), 7,47 (a, 2H), 7,25-7,15 (m, 3H), 3,87 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

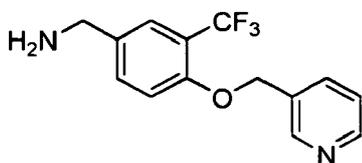
35 2-(4-(Aminometil)-2-(trifluorometil)fenoxi)-N,N-dimetiletanamina



Rendimiento: 90%

40 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,81 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,02 (s, 6H).

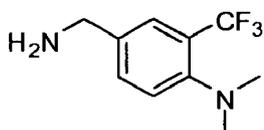
(4-(Piridin-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)metanamina



5 Rendimiento: 90%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,17 (s, 2H).

10 4-(Aminometil)-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)anilina



Rendimiento: 93%

15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,70 (s, 6H).

Procedimiento general F para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas, véase el esquema 16.

20

Se disolvieron el correspondiente benzonitrilo (1,0 eq.),  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (1,0 eq.) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,0 eq.) en THF/MeOH (3:1). Se enfrió la disolución hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente  $\text{NaBH}_4$ . Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se suspendió el residuo en EtOAc y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (sat.) y entonces se filtró. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró dando la correspondiente amina protegida con Boc.

25

Se agitó la correspondiente amina protegida con Boc en 10 ml de TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 a t.a. durante 2 h. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  sólido hasta  $\text{pH} > 10$ . Se extrajo la mezcla con tres porciones de  $\text{CHCl}_3$ . Se secaron las fracciones orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida.

30

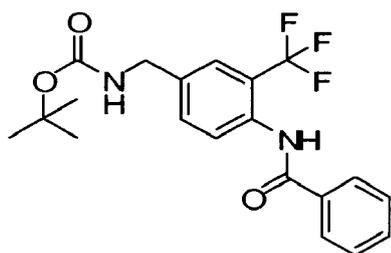
Alternativamente, se disolvió la correspondiente amina protegida con Boc en dietil éter y se trató con HCl (2,0 M en dietil éter) durante 2-12 h. Se recogió la sal de clorhidrato de la bencilamina resultante mediante filtración, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Entonces se usó la amina sin purificación adicional.

35

Se sintetizaron las siguientes aminas protegidas con Boc y las correspondientes aminas libres siguiendo el procedimiento general F para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas. El rendimiento y los datos analíticos se facilitan para cada compuesto.

40

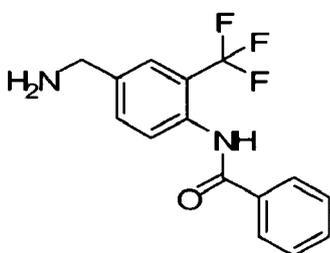
4-Benzamido-3-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo



Rendimiento: 89%

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (d, 1H), 8,22 (sa, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 4,93 (sa, 1H), 4,36 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

N-(4-(Aminometil)-2-(trifluorometil)fenil)benzamida

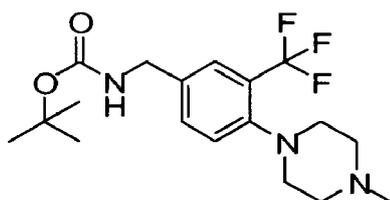


10

Rendimiento: 40%

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 3,95 (s, 2H).

4-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)encilcarbamato de terc-butilo

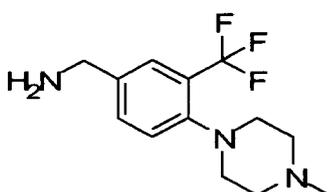


20

Rendimiento: 78%

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,94 (sa, 1H), 4,31 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

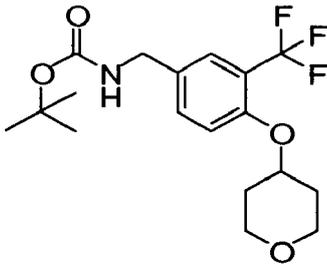
(4-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)metanamina



Rendimiento: 90%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,60 (sa, 4H), 2,38 (s, 3H).

5 4-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo

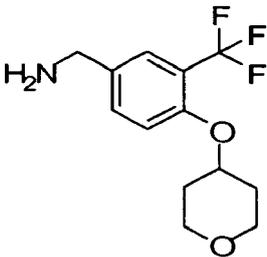


10 Rendimiento: 91%

R<sub>f</sub>=0,4 (éter de petróleo/EtOAc 1:1).

(4-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)metanamina

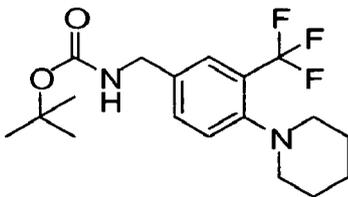
15



Rendimiento: 68%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

terc-Butil 4-(piperidin-1-il)-3-(trifluorometilo)



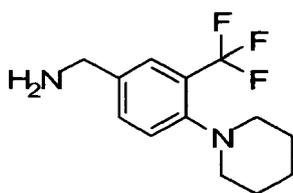
25

Rendimiento: 91%

R<sub>f</sub>=0,56 (éter de petróleo/EtOAc 4:1).

30

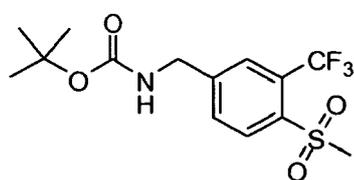
(4-(Piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)metanamina



Rendimiento: 100%

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 1,69 (m, 6H), 1,56 (m, 4H).

4-(Metilsulfonil)-3-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo

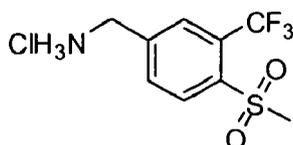


10

Rendimiento: 93%

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (d, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,63 (d, 1H), 5,39 (s a, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Clorhidrato de 4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)bencilamina

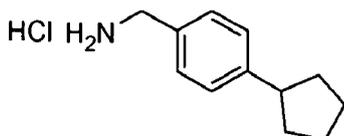


20

Se disolvió 4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo (420 mg, 1,18 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml) y se añadió HCl en  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 ml, 2 M). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche seguido por evaporación dando clorhidrato de 4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)bencilamina como sólidos de color blanco. Se usó este material en reacciones posteriores sin purificación adicional.

25

Clorhidrato de (4-ciclopentilfenil)metanamina



30

Se añadieron lentamente 226 mg (6,0 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  a una disolución de 146 mg (0,85 mmol) de 4-ciclopentilbenzonitrilo, 202 mg (0,85 mmol) de  $\text{NiCl}_2$  hexahidratado y 371 mg (1,7 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 8 ml de THF y 5 ml de MeOH. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 h y luego se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) y se filtró a través de Celite. Se lavó la Celite con EtOAc y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se

35

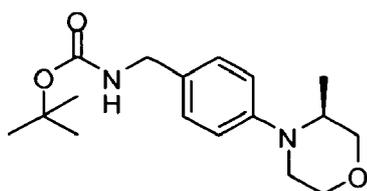
concentró. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/EtOAc 95:5) proporcionó 37 mg de la amina protegida con Boc. Se disolvió el producto en 2 ml de HCl 2 M en dietil éter y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se decantó el disolvente y se lavó el precipitado con dietil éter. Dio 20 mg (11%) como un sólido de color blanco.

5

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

(S)-4-(3-metilmorfolino)encilcarbamato de terc-butilo

10



Rendimiento: 79%

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,85 (a, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,05 (d, 3H).

4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)encilcarbamato de terc-butilo

20

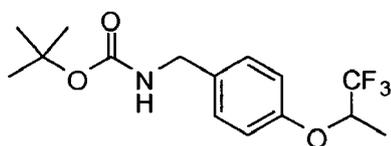


Rendimiento: 48%

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,95 (a, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

4-(1,1,1-Trifluoropropan-2-iloxi)encilcarbamato de terc-butilo

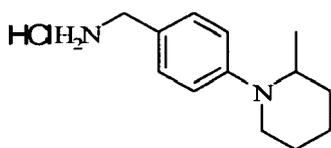
30



Rendimiento: 74%

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,84 (a, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,46 (s, 9H).

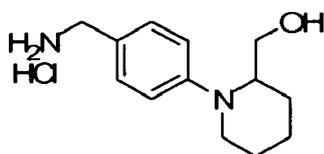
Clorhidrato de (4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil)metanamina.



Rendimiento: cuant.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,84 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 1,98 (m, 6H), 1,08 (d, 3H).

Clorhidrato de 1-(4-(aminometil)fenil)piperidin-2-il)metanol

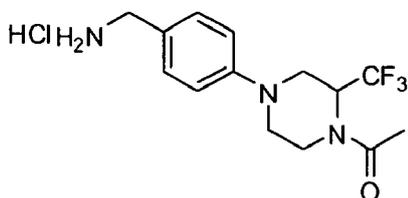


10

Rendimiento: cuant.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,83 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 1,87 (m, 1H).

Clorhidrato de 1-(4-(4-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)etanona

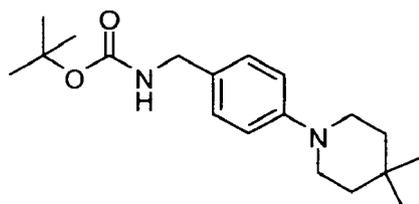


20

Rendimiento: 100%

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,82 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)bencilcarbamato de terc-butilo



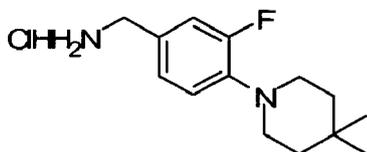
30 (Éter de pt./EtOAc 6:1)

Rendimiento: 79%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,17 (d, 2H), 6,91 (d, 2H) 4,77 (a, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 0,98 (s, 6H).

Clorhidrato de (4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorofenil)metanamina.

5

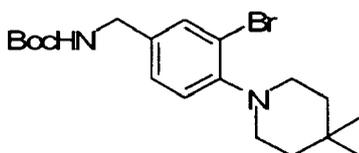


Rendimiento: 100%

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,94 (m, 1 H), 4,20 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,01 (s, 6H).

3-Bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencilcarbamato de terc-butilo.

15



(Éter de pet./EtOAc 95:5)

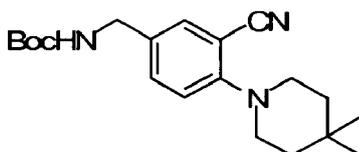
Rendimiento: 51%

20

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,03 (d, 1 H), 4,81 (sa, 1H), 4,23 (d, 2H), 2,95 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,01 (s, 6H).

3-Ciano-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencilcarbamato de terc-butilo.

25

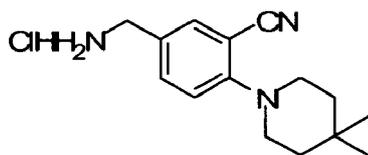


En un tubo de presión con tapón de rosca, se suspendieron 3-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencilcarbamato de terc-butilo (105 mg, 0,26 mmol) y CuCN (47,3 mg, 0,53 mmol) en DMF (1,0 ml). Se burbujeó  $\text{N}_2$  a través de la suspensión durante 5 min. Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta  $140^\circ\text{C}$  durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla y entonces se vertió sobre agua con hielo. Se añadió  $\text{FeCl}_3$  (94,3 mg, 0,58 mmol) y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 4:1) proporcionando 40 mg (45%) del compuesto del título.

35

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,97 (d, 1 H), 4,94 (sa, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (s, 6H).

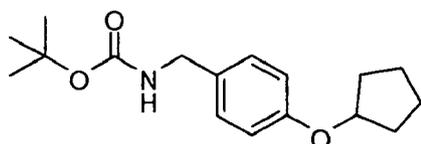
40 Clorhidrato de 5-(aminometil)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)benzonitrilo.



5 Se disolvió 3-ciano-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencilcarbamato de terc-butilo (250 mg, 0,73 mmol) en Et<sub>2</sub>O (10 ml). Se añadió HCl (2,0 M en Et<sub>2</sub>O) (10 ml) a la disolución. Se agitó la mezcla durante 36 h. Se eliminaron los disolventes y se usó el residuo sin purificación adicional.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,21 (m, 1 H), 4,16 (s, 2H), 3,22 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,04 (s, 6H).

4-(Ciclopentiloxi)bencilcarbamato de terc-butilo



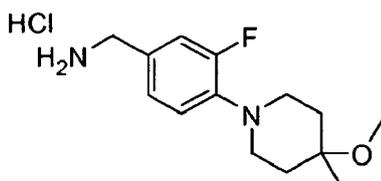
15

Rendimiento: 89%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,79 (a, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 1,92-1,78 (m a, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

20

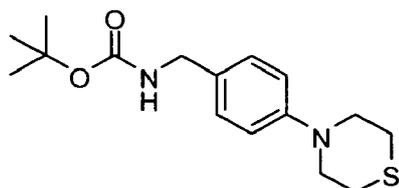
Clorhidrato de (3-fluoro-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil)metanamina



25 Rendimiento: 55%

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 1,30 (s, 3H).

30 4-Tiomorfolinobencilcarbamato de terc-butilo



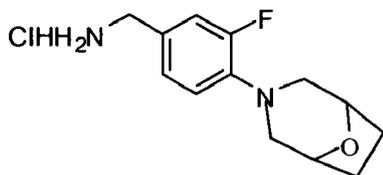
Rendimiento: 95%

35

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,17 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,89 (a, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,50 (t, 4H), 2,72 (t, 4H), 1,45 (s, 9H).

Clorhidrato de (4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)metanamina

5

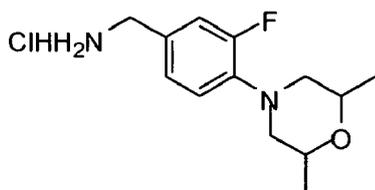


Rendimiento: Producto bruto usado sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,18 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,19 (d, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Clorhidrato de (4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-fluorofenil)metanamina

15

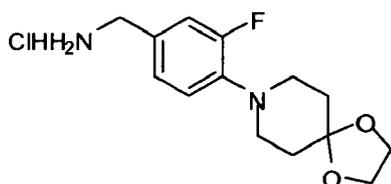


Rendimiento: Producto bruto usado sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,24 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 1,20 (d, 6H).

Clorhidrato de (3-fluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)fenil)metanamina

25

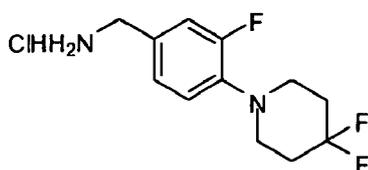


Rendimiento: Producto bruto usado sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,36 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,84 (t, 4H), 2,21 (t, 4H).

Clorhidrato de (4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)metanamina

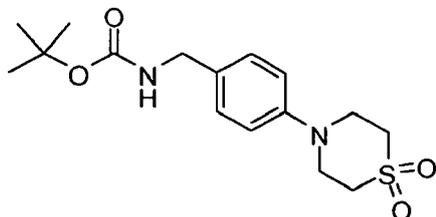
30



Rendimiento: Producto bruto usado sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,21 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,14 (m, 2H).

4-(1,1-Dioxotiomorfolino)bencilcarbamato de terc-butilo



5

(Éter de pet./EtOAc 1:1)

Rendimiento: 49%

10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,22 (d, 2H), 6,90 (d, 2H) 4,82 (a, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,84 (t, 4H), 3,11 (t, 4H), 1,46 (s, 9H).

Procedimiento general G para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas, véase el esquema 16.

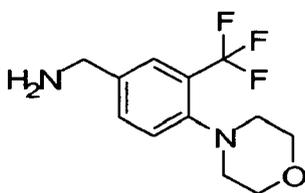
15

Se añadió lentamente TFA (2,5 eq.) en THF a una mezcla de  $\text{NaBH}_4$  (2,5 eq.) en THF a  $0^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . Se continuó agitando durante 10 min. a  $0^\circ\text{C}$  y luego a t.a. durante 20 min. Se enfrió de nuevo la disolución hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente el correspondiente benzonitrilo (1,0 eq.) en THF. Se agitó la mezcla de reacción resultante a t.a. durante 5 h. Se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadieron lentamente 4 ml de MeOH. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad a presión reducida. Se disolvió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua. Se extrajo la fase orgánica con HCl 1 M. Se basificó la fase acuosa ácida con  $\text{NaHCO}_3$  sólido y entonces se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tres veces. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a presión reducida dando la correspondiente bencilamina.

20

Se sintetizaron las siguientes bencilaminas siguiendo el procedimiento general G para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas. El rendimiento y los datos analíticos se facilitan para cada compuesto.

30 (4-Morfolino-3-(trifluorometil)fenil)metanamina

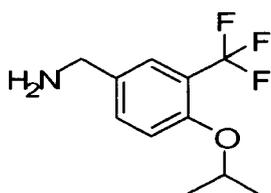


Rendimiento: 45%

35

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 2,91 (m, 4H).

(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanamina



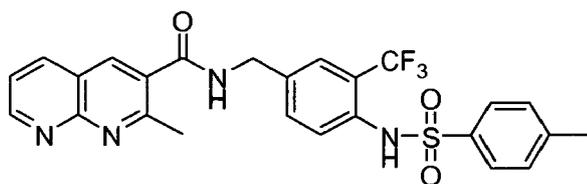
Rendimiento: 44%

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 1,35 (d, 6H).

Se sintetizaron las siguientes sustancias siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 1,8-naftiridin-3-carboxamidas mediante acoplamiento de amidas (véase anteriormente el esquema 9), mediante el uso de 2-metil-1,8-naftiridina y la correspondiente benzilamina. El sistema de disolventes usado para la purificación, el rendimiento y los datos analíticos se facilitan para cada compuesto.

Ejemplo 54

15 2-Metil-N-(4-(4-metilfenilsulfonamido)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



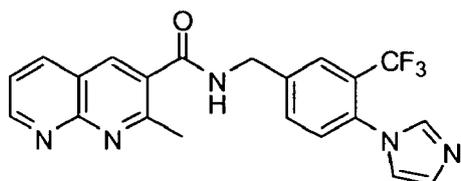
20 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  15:1)

Rendimiento: 54%

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (m, 1 H), 8,12 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (m, 1 H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,31 (m, 1 H), 7,19 (d, 2H), 4,65 (d, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 55

30 N-(4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

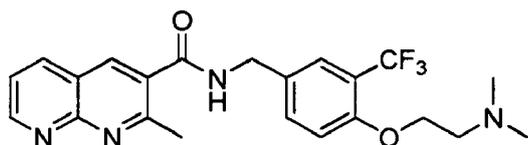


35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1)

Rendimiento: 62%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,03 (m, 1 H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (m, 1 H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (m, 1 H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

5 Ejemplo 56  
N-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

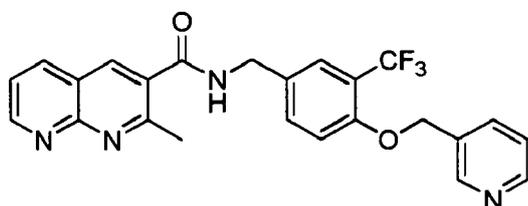


10 Sephadex LH20 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  1:1)

Rendimiento: 59%

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,06 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,72-7,60 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,48 (s, 6H).

20 Ejemplo 57  
2-Metil-N-(4-(piridin-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

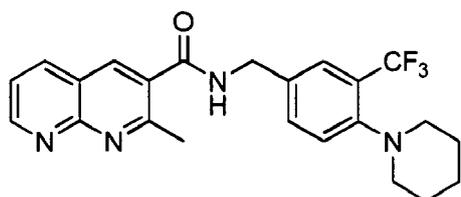


25 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10)

Rendimiento: 60%

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,06 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 58  
2-Metil-N-(4-(piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



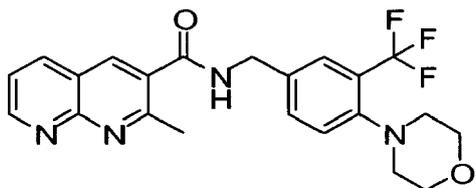
35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

Rendimiento: 70%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,70 (d, 2H), 2,95-2,55 (m, 7H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 59

2-Metil-N-(4-morfolino-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



10

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)

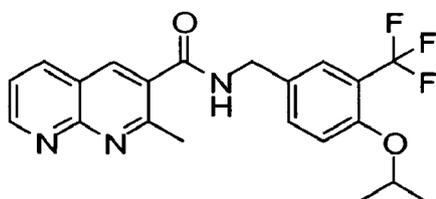
Rendimiento: 37%

15

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,40 (d, 1H), 4,72 (d, 2H), 3,85 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 60

N-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



25

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

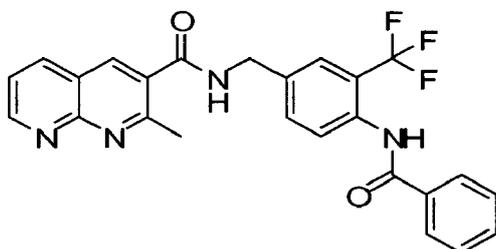
Rendimiento: 25%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,44(m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,65 (m, 1 H), 2,88 (s, 3H), 1,38 (d, 6H).

30

Ejemplo 61

N-(4-Benzamido-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



35

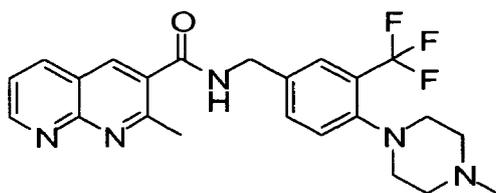
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

Rendimiento: 29%

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 4,73 (d, 2H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 62

10 2-metil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1)

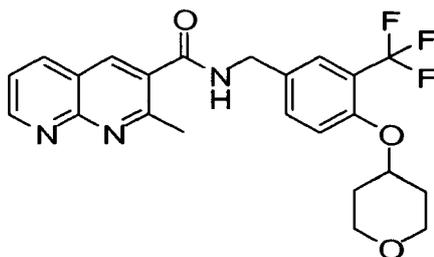
15

Rendimiento: 35%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (sa, 4H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 63

25 2-Metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

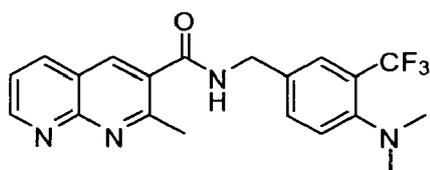
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

30 Rendimiento: 26%

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,67 (m, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

Ejemplo 64

N-(4-(Dimetilamino)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 15:1)

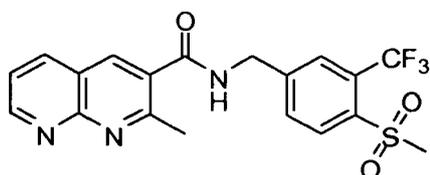
5 Rendimiento: 69%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,68 (d, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 6H).

10

Ejemplo 65

2-Metil-N-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



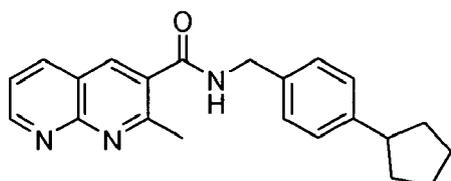
15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH) 10:1

Rendimiento: 65%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (m, 1 H), 8,75 (m, 1H), 8,26 (s, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,97 (m, 1H), 7,81 (sa, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 66

N-(4-Ciclopentilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



25

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)

Rendimiento: 80%

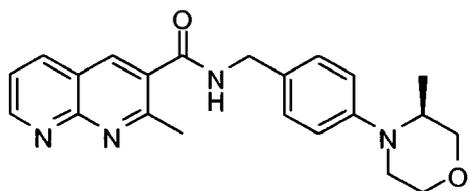
30

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

35

Ejemplo 67

(S)-2-Metil-N-(4-(3-metilmorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 16:1)

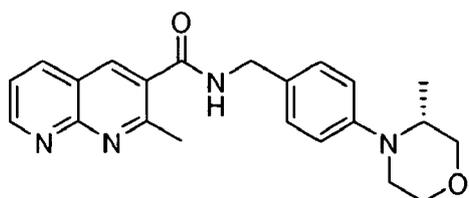
5 Rendimiento: 56%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (m, 1H), 7,88 (m, 2H) 7,30 (m, 3H), 6,85(d, 2H), 4,58 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,05 (d, 3H).

10

Ejemplo 68

(R)-2-metil-N-(4-(3-metilmorfolino)encil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



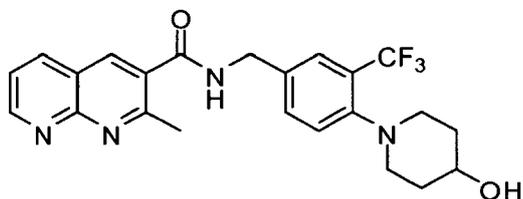
15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

Rendimiento: 54%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,60 (d, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,79 (s, 1H), 1,07 (d, 3H).

Ejemplo 69

25 N-(4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)encil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



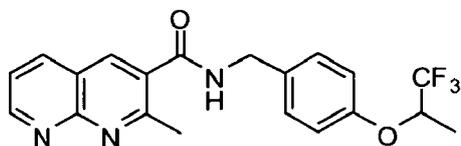
30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 16:1 → 10:1)

Rendimiento: 56%

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (m, 1H), 8,01 (m, 2H) 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,81 (m, 5H), 2,01 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 70

## 2-Metil-N-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



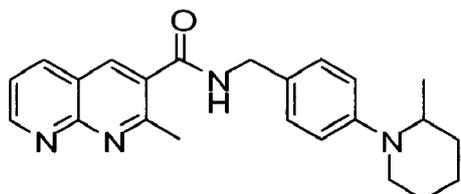
5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 16:1)

Rendimiento: 69%

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (m, 1H), 7,90 (m, 2H) 7,35 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 4,64 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,50 (d, 3H).

Ejemplo 71

## 2-Metil-N-(4-(2-metilpiperidin-1-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



15

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 94:6)

Rendimiento: 42%

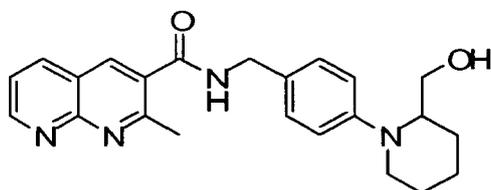
20

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (dd, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,25 (sa, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 1,01 (d, 3H).

25

Ejemplo 72

## N-(4-(2-(Hidroximetil)piperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



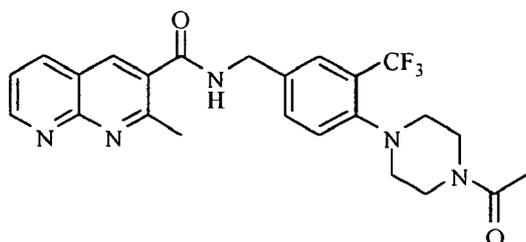
30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

Rendimiento: 12%

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (dd, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,80 (sa, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,74 (m, 6H).

Ejemplo 73

N-(4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



5

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 → 90:10)

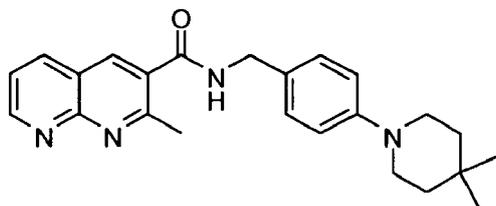
Rendimiento: 52%

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (dd, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,91 (sa, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,90 (m, 7H), 2,14 (s, 3H)

Ejemplo 74

15

N-(4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 15:1)

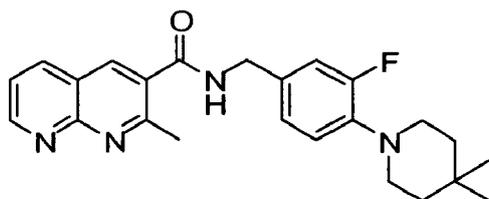
20

Rendimiento: 58%

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (m, 1H), 7,95 (m, 2H) 7,35 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,99 (a, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 1,52 (m, 4H), 0,98 (s, 6H).

Ejemplo 75

N-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



30

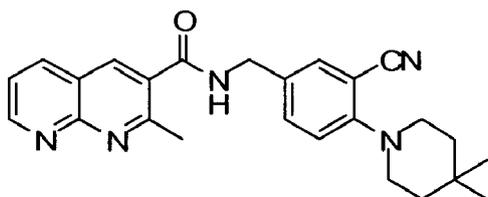
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

Rendimiento: 34%

35

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,53 (m, 4H), 0,98 (s, 6H).

5 Ejemplo 76  
N-(3-ciano-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

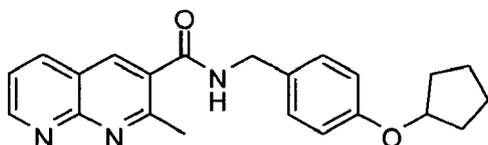


10 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

Rendimiento: 20%

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (m, 1 H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,61 (d, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,01 (s, 6H).

20 Ejemplo 77  
N-(4-(Ciclopentiloxi)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

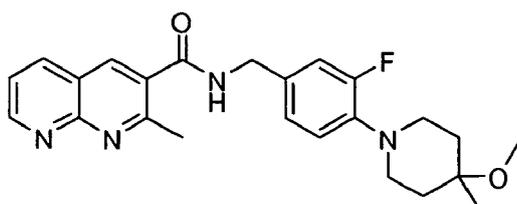


( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  16:1)

25 Rendimiento: 60%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (m, 1H), 7,94 (m, 2H) 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,12 (a, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,59 (d, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,95-1,73 (m, 6H), 1,62 (m, 2H).

30 Ejemplo 78  
N-(3-fluoro-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



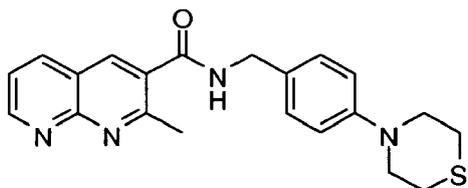
35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  30:1) + Sephadex LH20 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  1:1)

Rendimiento: 20%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 79

2-Metil-N-(4-tiomorfolinobencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



10

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 15:1)

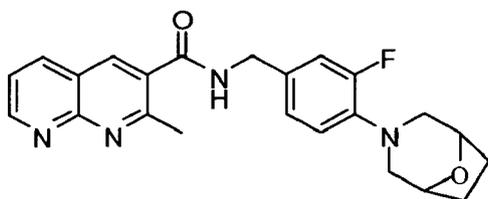
Rendimiento: 30%

15

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,69 (a, 1H), 4,61 (d, 2H), 3,56 (t, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,74 (t, 4H).

Ejemplo 80

N-(4-(8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97:3 → 95:5))

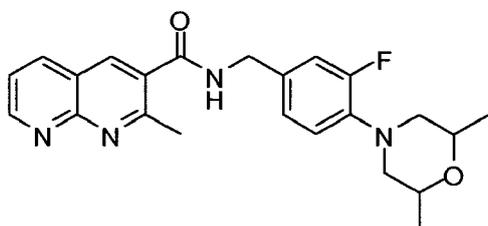
Rendimiento: 49%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (dd, 1 H), 7,49 (dd, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (sa, 1H), 6,86 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,15 (d, 2H), 3,05 (d, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

30

Ejemplo 81

N-(4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



35

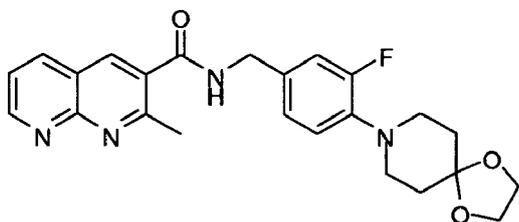
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5))

Rendimiento: 56%

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (dd, 1 H), 7,49 (dd, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,28 (d, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 1,24 (d, 6H).

Ejemplo 82

10 N-(3-fluoro-4-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



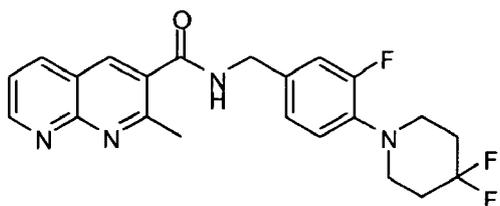
15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5))

Rendimiento: 42%

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,82 (sa, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

Ejemplo 83

25 N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



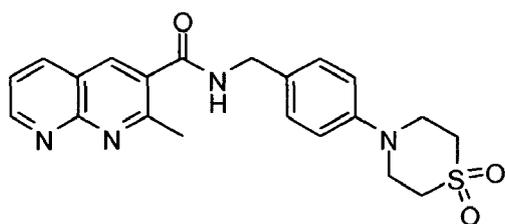
Se lavó el producto bruto con EtOAc

30 Rendimiento: 75%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,84 (sa, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,17 (m, 4H).

35 Ejemplo 84

2-Metil-N-(4-(1,1-dioxotiomorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

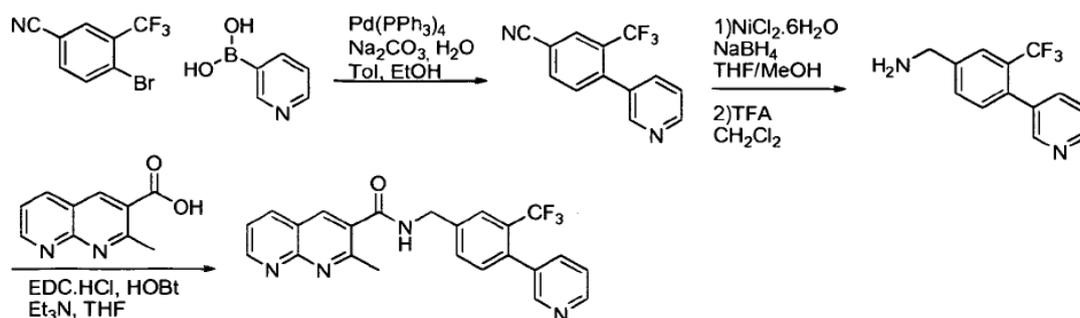


(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 16:1)

5 Rendimiento: 29%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (d, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,81 (a, 1H), 4,63 (d, 2H), 3,86 (t, 4H), 3,10 (t, 4H), 2,87 (s, 3H).

10 Esquema 17



4-(Piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo.

15

Se sintetizó la sustancia del título usando el procedimiento general B para el acoplamiento de bromuros de arilo con ácidos borónicos. Se realizó la purificación usando cromatografía ultrarrápida en columna (éter de pet./EtOAc 1:1 → 100% de EtOAc) dando la sustancia del título con un rendimiento del 85%.

20

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (m, 1H), 8,58 (sa, 1H), 8,10 (sa, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H).

(4-(Piridin-3-il)-3-(trifluorometil)fenil)metanamina

25

Se sintetizó la sustancia del título usando el procedimiento general F, (véase anteriormente y el esquema 16), para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas y se usó sin purificación adicional.

30

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 (m, 1H), 8,54 (sa, 1H), 8,00 (sa, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (s, 2H).

### Ejemplo 85

2-Metil-N-(4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

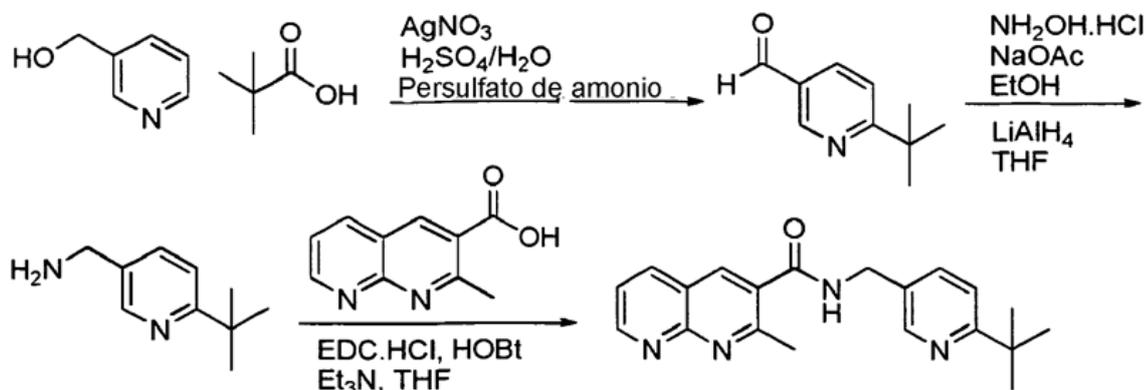
35

Se sintetizó la sustancia del título siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general, véase el esquema 13. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5  $\rightarrow$  90:10) dando la sustancia del título con un rendimiento del 44%.

5

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,44 (sa, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,86 (sa, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 4,85 (d, 2H), 2,90 (s, 3H).

10 Esquema 18



6-terc-Butilnicotinaldehído.

15

Se suspendieron 3-piridinmetanol (2,2 g, 20,2 mmol), ácido piválico (10,3 g, 100,8 mmol) y nitrato de plata (0,68, 4,0 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso al 10% (20 ml). Se añadió a la mezcla persulfato de amonio (9,2 g, 40,3 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2,0 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  hasta  $\text{pH}=9$ . Se extrajo el producto con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 70:30) dando la sustancia del título con un rendimiento del 43%.

20

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,08 (s, 1H), 9,01 (sa, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,51 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

25

(6-terc-Butilpiridin-3-il)metanamina.

A una disolución de 6-terc-butilnicotinaldehído (683 mg, 4,18 mmol) en EtOH se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (249,0 g, 5,02 mmol) y acetato de sodio (412,0 mg, 5,02 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó durante 1,0 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró hasta sequedad. Entonces se disolvió el residuo en THF anhidro bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (1,0 M en THF) (5,0 ml) a la disolución. Se agitó la mezcla a t.a. durante 24 h. Entonces se vertió cuidadosamente en MeOH (70 ml), se eliminó el disolvente y se extrajo el residuo con MeOH. Se eliminó el disolvente produciendo 480 mg de la sustancia del título (70%).

35

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,57 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).

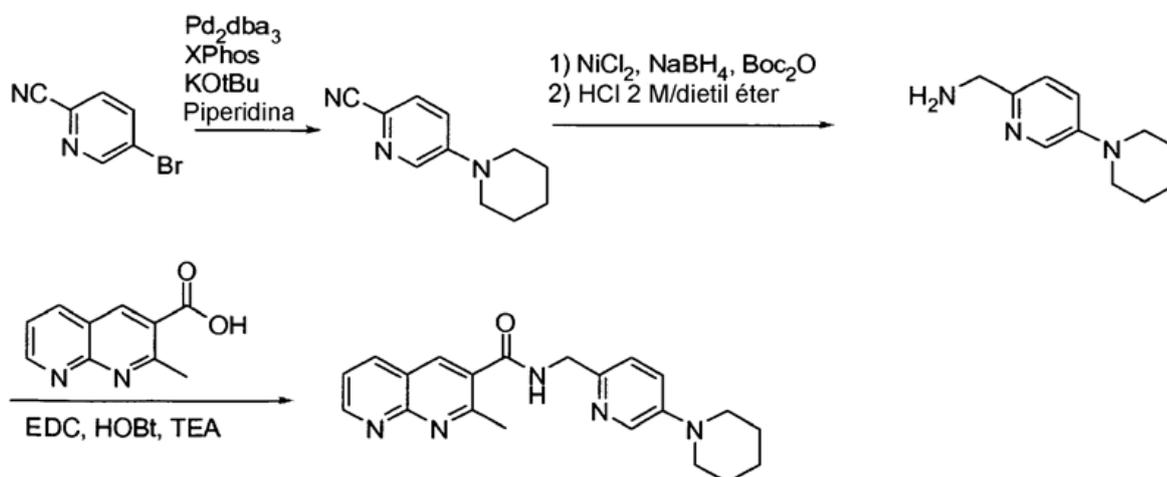
Ejemplo 86

## N-((6-terc-Butilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

Se sintetizó la sustancia del título usando el procedimiento de acoplamiento de amidas general, (véase anteriormente y véase el esquema 9). Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5  $\rightarrow$  90:10) dando la sustancia del título con un rendimiento del 36%.

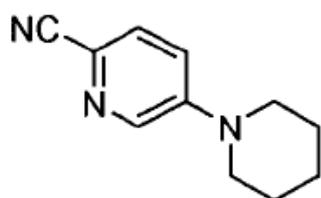
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,06 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

## Esquema 19



15

## 5-(Piperidin-1-il)picolinonitrilo



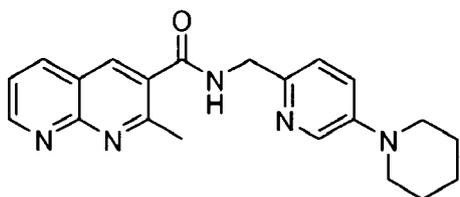
Se agitó una disolución de 500 mg (2,73 mmol) de 5-bromopicolinonitrilo, 63 mg (0,07 mmol) de  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  y 130 mg (0,27 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo en 20 ml de DME y se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 10 min. Se añadieron 1,45 g (6,83 mmol) de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  y 297  $\mu\text{l}$  (3,0 mmol) de piperidina. Se calentó la mezcla a  $80^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se filtró a través de un tapón de  $\text{SiO}_2$  con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , éter de pet./EtOAc 4:1  $\rightarrow$  1:1) proporcionando 323 mg (63%, aceite de color amarillo).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 1,69 (m, 6H).

30

Ejemplo 87

## 2-metil-N-((5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



- 5 Se redujeron 323 mg (1,73 mmol) de 5-(piperidin-1-il)picolinonitrilo según el procedimiento general con  $\text{NiCl}_2$  y  $\text{NaBH}_4$ . Se trató el producto intermedio de amina protegida con Boc con HCl 2 M en dietil éter para eliminar el grupo Boc. Se recogió el producto bruto mediante filtración produciendo 242 mg (61%) del compuesto del título como un sólido de color blanco grisáceo. Se usó sin purificación adicional. Se acopló la sal de clorhidrato de (5-bromopiridin-2-il)metanamina con ácido 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico según procedimientos convencionales proporcionando el producto final.

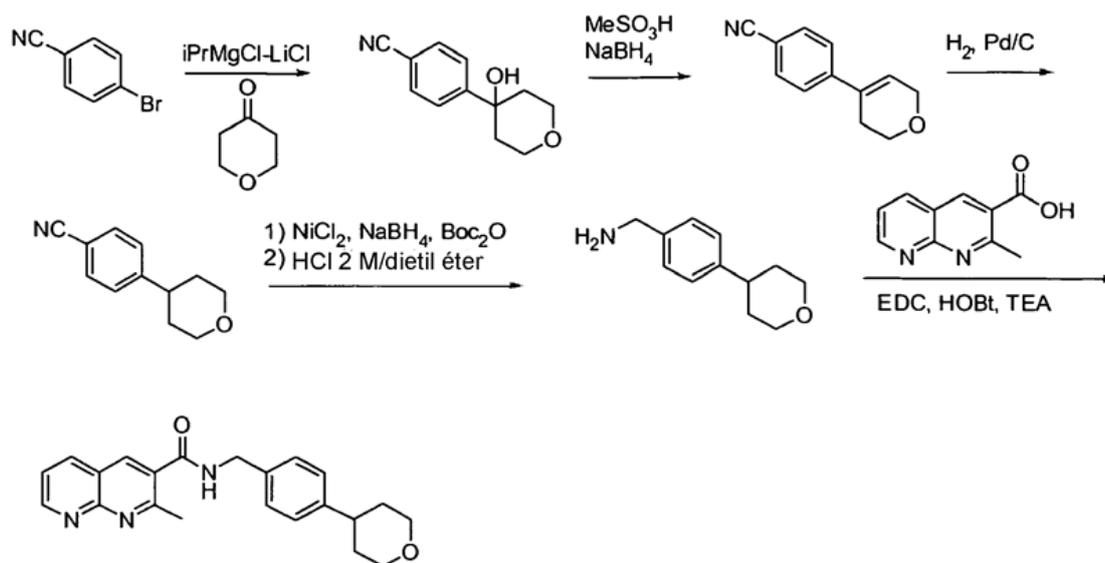
( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1)

- 15 Rendimiento: 14%

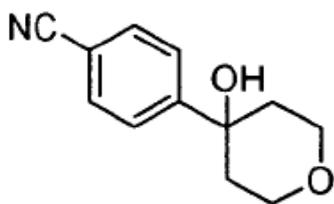
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,12 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 1,71 (m, 4H), 1,61 (m, 2H).

20

## Esquema 20



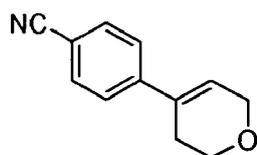
- 25 4-(4-Hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)benzonitrilo



Se añadieron 11,2 ml (7,50 mmol) de una disolución de  $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  0,67 M en THF [preparada añadiendo 5 ml (10 mmol) de  $i\text{PrMgCl}$  (2,0 M en THF) a una disolución de 424 mg (10 mmol) de LiCl en 5 ml de THF a t.a. seguido por agitación durante 1 h] a una disolución de 1,24 g (6,81 mmol) de 4-bromobenzonitrilo en 10 ml de THF a 0°C. Se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadieron 691  $\mu\text{l}$  (7,49 mmol) de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona y se continuó agitando durante 45 min. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) y se extrajo la mezcla dos veces con dietil éter. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 2:1  $\rightarrow$  1:1) dio 654 mg (47%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 3,93 (m, 14H), 2,18 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

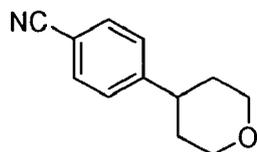
4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)benzonitrilo



Se añadieron lentamente 12,65 ml (195 mmol) de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a una mezcla de 611 mg (3,0 mmol) de 4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)benzonitrilo y 1,13 g (30 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C. Se agitó durante 1 h. Se añadió  $\text{NaOH}$  2 M hasta  $\text{pH} > 10$ . Se extrajo la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. Se usó el producto bruto (450 mg, 81%) directamente en la siguiente etapa.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 6,28 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,52 (m, 2H).

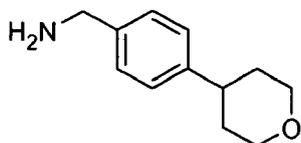
4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)benzonitrilo



Se disolvieron 450 mg (2,43 mmol) de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)benzonitrilo en 15 ml de EtOH y se añadieron 50 mg de Pd/C al 10%. Se agitó la mezcla de reacción bajo  $\text{H}_2$  (4 bar) durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de Celite con lavado con EtOAc. Se concentró el filtrado y se usó el producto bruto 340 mg (rendimiento del 75%) directamente en la siguiente etapa.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}_3$ )  $\delta$  7,67 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,78 (m, 4H).

(4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)metanamina



- 5 Se redujeron 340 mg (1,82 mmol) de 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzonitrilo según el procedimiento general con  $\text{NiCl}_2$  y  $\text{NaBH}_4$ . Se trató el producto intermedio de amina protegida con Boc con HCl 2 M en dietil éter para eliminar el grupo Boc. Se trató el producto bruto con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  proporcionando tras el secado y la evaporación 234 mg (67%) del compuesto del título como un aceite.

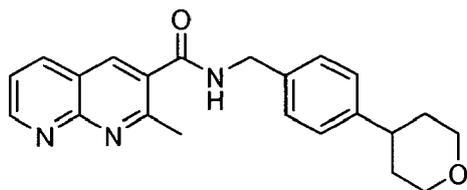
10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19-7,28 (m, 4H), 4,30 (d, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,81 (m, 4H).

Ejemplo 88

15

2-metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)encil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1)

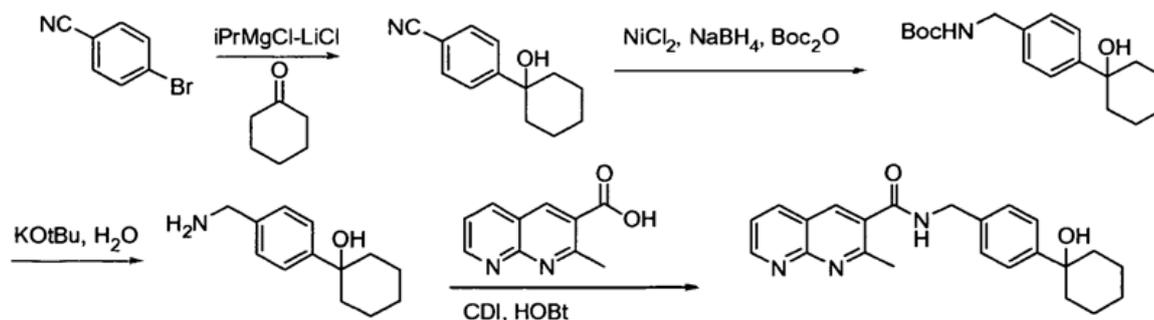
20

Rendimiento: 17%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,69 (m, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 4H).

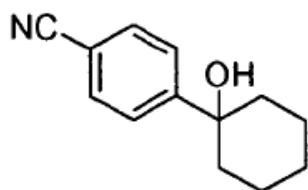
25

Esquema 21



30

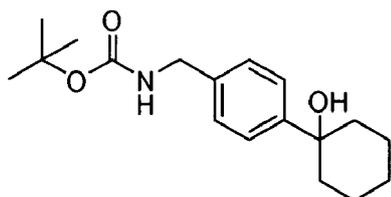
4-(1-Hidroxiciclohexil)benzonitrilo



Se añadieron 4,4 ml (2,95 mmol) de una disolución de  $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  0,67 M [preparada añadiendo 5 ml (10 mmol) de  $i\text{PrMgCl}$  (2,0 M en THF) a una disolución de 424 mg (10 mmol) de LiCl en 5 ml de THF a t.a. seguido por agitación durante 1 h] a una disolución de 530 mg (2,96 mmol) de 4-bromo benzonitrilo en 5 ml de THF a 0°C. Se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadieron 311  $\mu\text{l}$  (3,26 mmol) de ciclohexanona y se continuó agitando durante 45 min. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) y se extrajo la mezcla dos veces con dietil éter. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 5:1) dio 270 mg (45%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (s, 4H), 1-67-1,82 (m, 10H).

4-(1-Hidroxiciclohexil)bencilcarbamato de terc-butilo

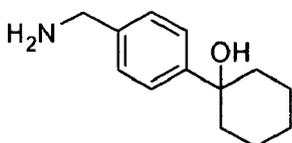


Se redujo 4-(1-hidroxiciclohexil)benzonitrilo con  $\text{NiCl}_2$  y  $\text{NaBH}_4$  en presencia de  $\text{Boc}_2\text{O}$  según el procedimiento convencional.

Rendimiento: 95%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,32 (d, 2H), 1,71-1,84 (m, 6H), 1,62-1,67 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

1-(4-(Aminometil)fenil)ciclohexanol

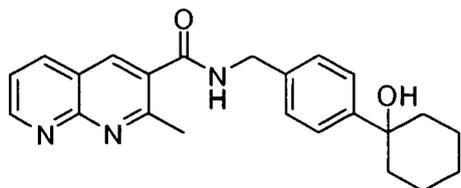


Se añadieron 355 mg (3,16 mmol) de  $\text{KOtBu}$  y 14  $\mu\text{l}$  (0,79 mmol) de  $\text{H}_2\text{O}$  a una disolución de 386 mg (0,79 mmol) de 4-(1-hidroxiciclohexil)bencilcarbamato de terc-butilo en 3,9 ml de THF. Se sometió a reflujo durante 2 h. Se enfrió hasta t.a. Se extinguió la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) y se ajustó el pH a 10-11 con  $\text{NaOH}$  2 M. Se extrajo la mezcla 3 veces con EtOAc. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. Dio 164 mg (rendimiento cuant.). Se usó directamente en la siguiente etapa.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,75-1,77 (m, 6H), 1,65 (m, 4H).

**Ejemplo 89**

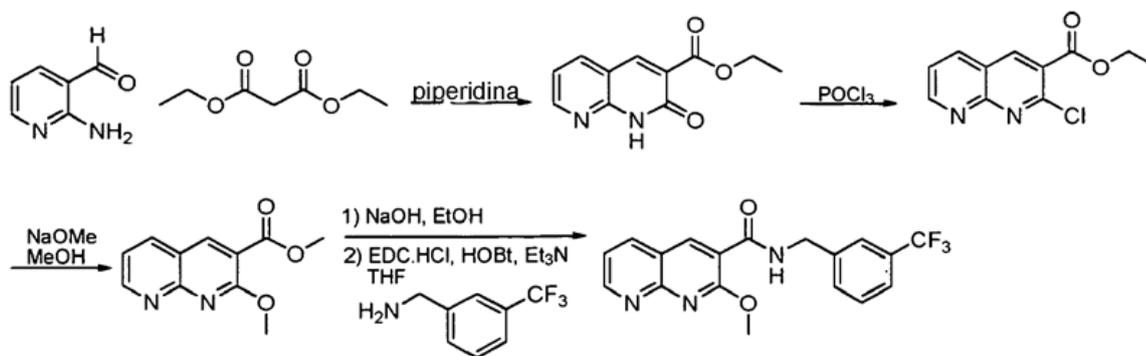
N-(4-(1-hidroxiciclohexil)encil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



Se sometieron a reflujo 144 mg (0,76 mmol) de ácido 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico y 136 mg (0,84 mmol) de CDI en 5 ml de EtOAc durante 2 h. Se enfrió la disolución hasta t.a. y se añadieron 157 mg (0,76 mmol) de 1-(4-(aminometil)fenil)ciclohexanol seguido por 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se agitó la mezcla durante 2 días a t.a. Se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1  $\rightarrow$  10:1) proporcionando 50 mg (13%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,69-1,82 (m, 8H), 1,62-1,66 (m, 2H).

**Esquema 22**



2-Oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

Se suspendió 2-amino-3-piridincarboxaldehído (1,0 g, 8,19 mmol) en malonato de dietilo (6,2 ml, 41,0 mmol) en un tubo de presión con tapón de rosca. Se añadió piperidina (1,6 ml, 16,4 mmol) y se selló el tubo. Se calentó la mezcla hasta  $120^\circ\text{C}$  durante 3,0 horas. Se dejó enfriar la mezcla. Se filtró el precipitado formado y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  produciendo 1,62 g (91%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,64 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 1,40 (t, 3H).

2-Cloro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

Se suspendió 2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (405,0 mg, 1,86 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (4,5 ml) bajo  $\text{N}_2$ . Se calentó la mezcla a reflujo durante 1,5 h, y entonces se dejó enfriar y se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de hielo-agua. Se neutralizó la mezcla con NaOH sólido y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3  $\rightarrow$  95:5) dando 242,6 mg (55%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,21 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 1,47 (t, 3H).

2-Metoxi-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo.

Se disolvió 2-cloro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (104,0 mg, 0,44 mmol) en MeOH anhidro bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió NaOMe (33,2 mg, 0,62 mmol) como una disolución en MeOH. Se sometió a reflujo la mezcla durante 15 h, y entonces se dejó enfriar. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron produciendo 102,0 mg (cuant.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

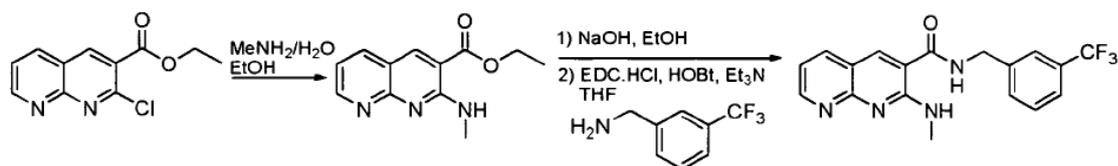
### Ejemplo 90

2-Metoxi-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

Se disolvió 2-metoxi-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (87,0 mg, 0,40 mmol) en MeOH. Se añadió NaOH (1,2 ml, disolución acuosa 1 M) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se trató el residuo acuoso restante con HCl (disolución acuosa 1 M) hasta que era ligeramente ácido y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron produciendo ácido 2-metoxi-1,8-naftiridin-3-carboxílico que se acopló sin purificación adicional con 3-(trifluorometil)bencilamina usando el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96:4, produciendo 124 mg (86%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,65 (sa, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 4,80 (d, 2H), 4,32 (s, 3H).

Esquema 23



2-(Metilamino)-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

Se disolvió 2-cloro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,42 eq.) en EtOH. Se añadió MeNH<sub>2</sub> (71,8 ml, disolución acuosa 11,84 M) a la disolución. Se agitó la mezcla a t.a. durante 18 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con agua (x2). Se secó el extracto orgánico (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró produciendo 60,2 mg (62%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (sa, 1H), 7,98 (ddm, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 3,24 (d, 3H), 1,45 (t, 3H).

#### 10 Ácido 2-(metilamino)-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Se disolvió 2-(metilamino)-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (58 mg, 0,25 mmol) en EtOH. Se añadió NaOH (0,75 ml, disolución acuosa 1 M) a la disolución y se agitó la mezcla a 40°C durante 5,0 h. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se trató el residuo acuoso restante con HCl (disolución acuosa 1 M) hasta que era ligeramente ácido y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron produciendo 50,0 mg (cuant.) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 7,75 m, 1H), 7,59 (m, 1H), 3,24 (s, 3H).

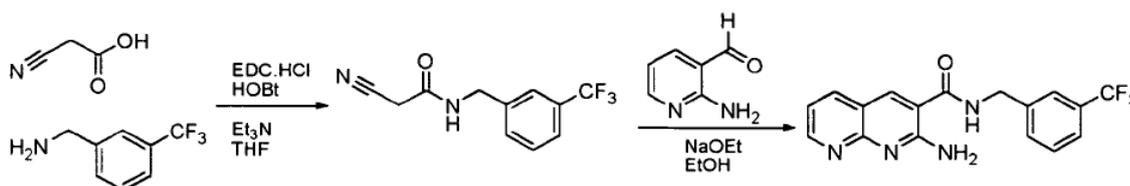
#### 20 Ejemplo 91

#### 2-(Metilamino)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

Se acopló ácido 2-(metilamino)-1,8-naftiridin-3-carboxílico con 3-(trifluorometil)bencilamina usando el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, produciendo 62,4 mg (69%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,12 (s, 3H).

#### Esquema 24



#### 35 2-Ciano-N-(3-(trifluorometil)bencil)acetamida

Se suspendieron ácido cianoacético (297,0 mg, 3,5 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,34 g, 7,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (641,0 mg, 4,2 mmol) y DIPEA (1,8 g, 14,0 mmol) y 3-(trifluorometil)bencilamina (611,0 mg, 3,5 mmol) en THF. Se calentó la mezcla hasta 60°C durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo el producto con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2, produciendo 430,0 mg (51%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (m, 4H), 6,52 (sa, 1H), 4,55 (d, 3H), 3,46 (s, 3H).

### Ejemplo 92

2-Amino-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida.

5

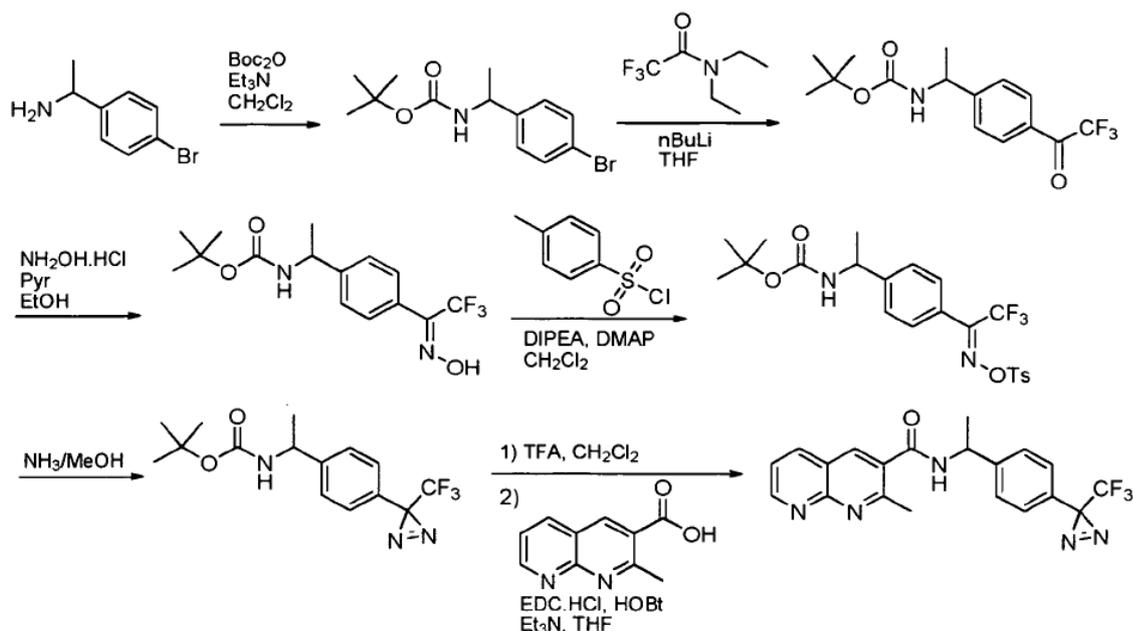
A una disolución de NaOEt preparada disolviendo Na (50 mg, 1,47 mmol) en EtOH (2,5 ml), se le añadió 2-ciano-N-(3-(trifluorometil)bencil)acetamida (297,5 mg, 1,23 mmol) y 2-amino-3-piridin-carboxaldehído (150,0 mg, 1,23 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se sometió a cromatografía el residuo,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5  $\rightarrow$  92:8, produciendo 244,5 mg (57%) del compuesto del título.

10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,79 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,62-7,47 (m, 4H), 7,29 (ta, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,66 (sa, 2H), 4,68 (d, 2H).

15

### Esquema 25



### 20 1-(4-Bromofenil)etilcarbamato de terc-butilo

Se disolvieron 1-(4-bromofenil)etanamina (3,58 ml, 25 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,39 ml, 31,25 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . A esto se le añadió  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (6,0 g, 27,5 mmol) y se agitó la disolución resultante 5 minutos a  $0^\circ\text{C}$  durante 5 y luego 3 h a temperatura ambiente. Se lavó la reacción con  $\text{HCl}$  (50 ml, 1 M) seguido por  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) ( $2 \times 50$  ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante precipitación a partir de  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10:1) dando 6,35 g (85%) del compuesto del título como un polvo de color blanco.

25

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,83-4,70 (a, 2H), 1,46-1,32 (a, 12H).

30

1-(4-(2,2,2-Trifluoroacetyl)fenil)etilcarbamato de terc-butilo

Se disolvió 1-(4-bromofenil)etilcarbamato de terc-butilo (6,35 g, 21,2 mmol) en THF seco (100 ml) y se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butil-litio (21 ml, 52,9 mmol, 2,5 M en hexanos) en 10 minutos y se agitó la reacción a -78°C durante 3 horas. Se añadió gota a gota una disolución de dietiltrifluoroacetamida (5,0 g, 29,6 mmol) en 10 ml de THF seco y se agitó la reacción 1,5 horas a -78°C. Se extinguió la reacción con NH<sub>4</sub>Cl (sat.) (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml) y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH<sub>4</sub>Cl (sat.) (2\*100 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Se eliminó el material de partida sin reaccionar mediante precipitación a partir de MeOH/H<sub>2</sub>O (9/1). Se evaporaron las aguas madre y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (7:1 → 5:1) como eluyente dando 3,09 g (46 %) del compuesto del título como sólidos de color blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,10-4,70 (a, 2H), 1,49-1,33 (a, 12H).

1-(4-(2,2,2-Trifluoro-1-(hidroxiimino)etil)fenil)etilcarbamato de terc-butilo

Se mezcló 1-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)etilcarbamato de de terc-butilo (1,02 g, 3,21 mmol) con NH<sub>2</sub>OH\*HCl (223 mg, 3,21 mmol) en piridina (25 ml) y EtOH (12 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 16 horas y entonces se evaporó. Se disolvió el residuo en EtOAc (60 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2\*40 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:0 → 20:1) como eluyente dando 640 mg (60%) del compuesto del título como sólidos pálidos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,26 (m a, 4H), 5,10-4,70 (a, 2H), 1,49-1,33 (a, 12H).

1-(4-(2,2,2-Trifluoro-1-(tosiloxiimino)etil)fenil)etilcarbamato de terc-butilo

Se disolvió 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(hidroxiimino)etil)fenil)etilcarbamato de terc-butilo (640 mg, 1,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) junto con DIPEA (367 ml, 2,11 mmol) y DMAP (23 mg, 0,19 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C antes de la adición lenta, en porciones de cloruro de 4-toluenosulfonilo (367 mg, 1,93 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente a lo largo de 2 h, se lavó con H<sub>2</sub>O (4\*15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (3:1) como eluyente dando 817 mg (87 %) del compuesto del título como sólidos pálidos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (m, 2H), 7,43-7,31 (m a, 6H), 4,99-4,70 (a, 2H), 2,46 (d, 3H), 1,49-1,33 (a, 12H).

1-(4-(3-(Trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo

Se disolvió 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(tosiloxiimino)etil)fenil)etilcarbamato de terc-butilo (400 mg, 0,82 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Se añadió amoniaco en MeOH (7 ml, 7 M) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 7 días. Entonces se diluyó la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2\*25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto mediante cro-

matografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (3:1) como eluyente dando 125 mg (46%) del compuesto del título como sólidos de color blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,89-4,73 (a, 2H), 1,45-1,37 (a, 12H).

5

### Ejemplo 93

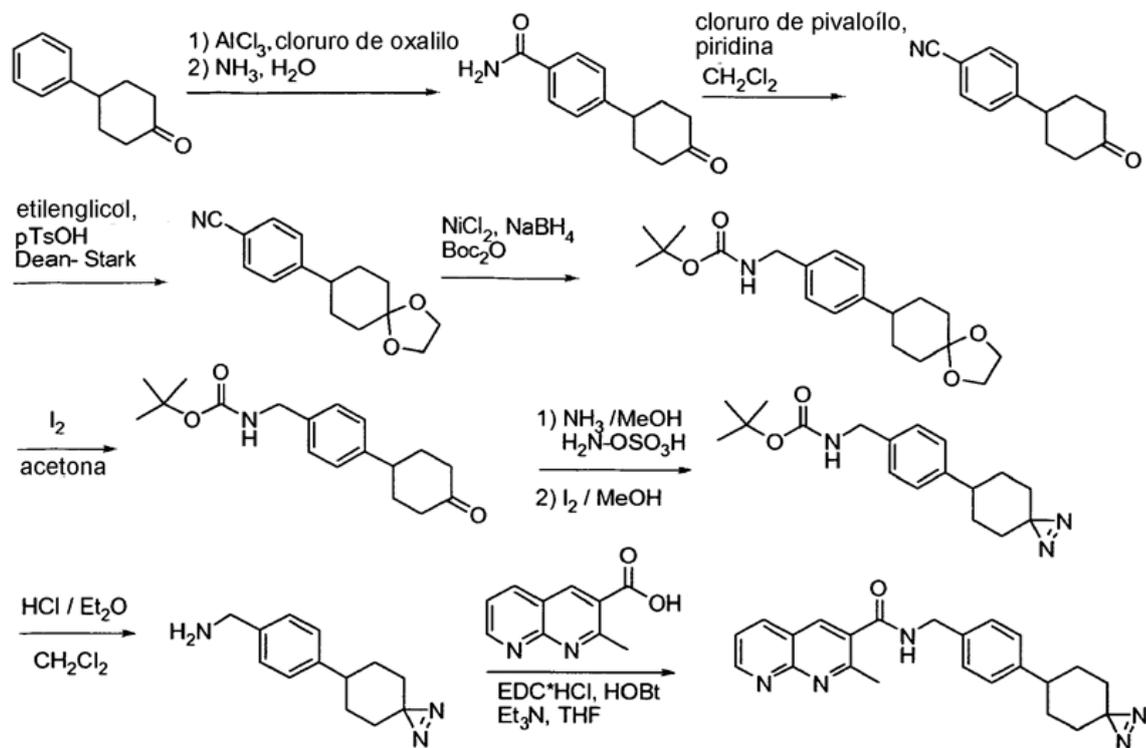
2-Metil-N-(1-(4-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)fenil)etil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

10 Se disolvió 1-(4-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo (125 mg, 0,38 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml). Se añadió TFA (1 ml, 13 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1,0 h. Se eliminaron los disolventes y se acopló el residuo sin purificación adicional con 2-metil-1,8-naftiridina usando el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) como eluyente dando 120 mg (79%) del compuesto del título como sólidos de color blanco (79%).

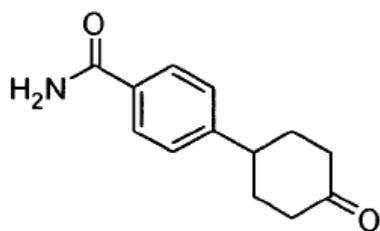
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, 1H).

20

### Esquema 26



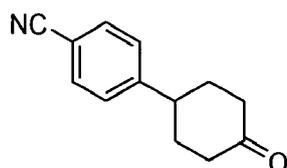
25 4-(4-Oxociclohexil)benzamida



Se añadieron en porciones 14,24 g (107 mmol) de  $\text{AlCl}_3$  a una disolución de 6,98 g (40 mmol) de 4-fenilciclohexanona y 4,51 ml (53,3 mmol) de cloruro de oxalilo en 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ . Se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h y a t.a. durante 2 h. Se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió cuidadosamente  $\text{NH}_3$  acuoso hasta  $\text{pH} > 10$ . Se diluyó la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Se filtró la mezcla para eliminar los sólidos. Se separaron las fases. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. Dio 4,8 g (55%) del compuesto del título. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,01 (m, 2H).

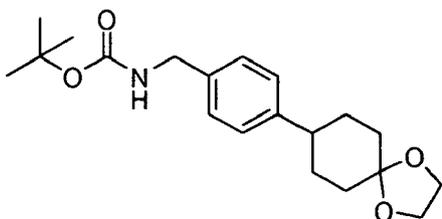
#### 4-(4-oxociclohexil)benzonitrilo



Se añadieron 2,14 ml (26,5 mmol) de piridina a una disolución de 3,0 ml (24,3 mmol) de cloruro de pivaloilo y 4,8 g (22,1 mmol) de 4-(4-oxociclohexil)benzamida en 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a t.a. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se diluyó con 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó tres veces con agua. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , éter de pet./EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:4) dio 700 mg (16%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,96 (m, 2H).

#### 4-(1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-il)encilcarbamato de terc-butilo

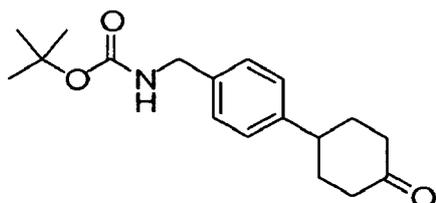


Se sometió a reflujo una disolución de 700 mg (3,5 mmol) de 4-(4-oxociclohexil)benzonitrilo, 67 mg (0,35 mmol) de p-TsOH y 395  $\mu\text{l}$  (7,03 mmol) de etilenglicol con una trampa de Dean-Stark durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se concentró hasta sequedad. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicio-

nal. Se redujo el producto bruto y se protegió con Boc según el procedimiento general F produciendo 935 mg (77%) del producto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (m, 4H), 4,29 (d, 2H), 3,99 (s, 4H), 2,54 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

4-(4-Oxociclohexil)bencilcarbamato de terc-butilo

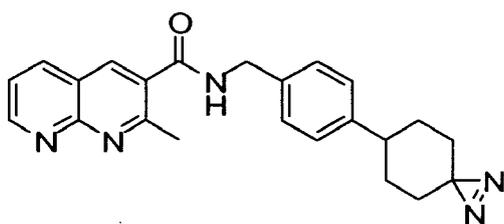


Se disolvió 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)bencilcarbamato de terc-butilo (935 mg, 2,6 mmol) en acetona (15 ml) junto con yodo (68 mg, 0,26 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 72 horas. Se evaporó parcialmente la mezcla y entonces se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Se lavó la fase orgánica con NaHSO<sub>3</sub> (50 ml, ac. sat.), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) seguido por secado sobre MgSO<sub>4</sub> y evaporación. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (3:1) como eluyente dando 475 mg (60%) del compuesto del título como un jarabe transparente.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (m, 4H), 4,29 (d, 2H), 3,99 (s, 4H), 2,54 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

#### Ejemplo 94

N-(4-(1,2-diazaespiro[2,5]oct-1-en-6-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

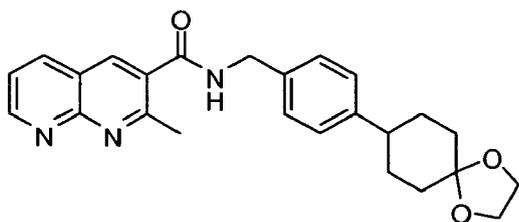


Se sintetizó la sustancia del título siguiendo el procedimiento de desprotección y acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 16:1) dando la sustancia del título con un rendimiento del 79%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 4,68 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 0,64 (d, 2H).

#### Ejemplo 95

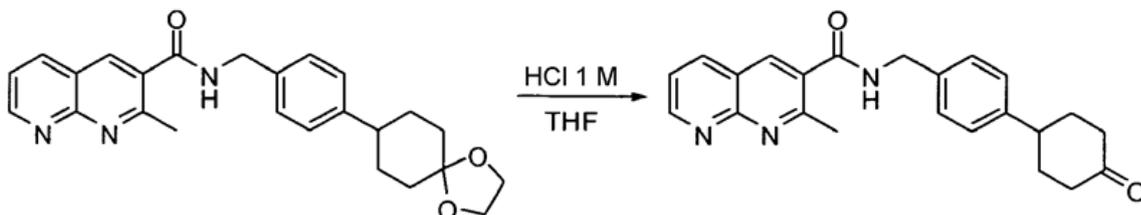
N-(4-(1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



Se disolvió 4-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)bencilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,35 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y se añadió HCl 2 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,0 ml, 2 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas antes de la evaporación dando 85 mg (86%) del compuesto del título como sólidos pálidos. Se usó directamente el producto bruto obtenido clorhidrato de (4-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)fenil)metanamina sin purificación adicional. Se sintetizó la sustancia del título siguiendo el procedimiento de desprotección y acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  16:1) dando la sustancia del título con un rendimiento del 49%.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (m, 1H), 7,95 (m, 2H) 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,13 (a, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,97 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 1,87-1,65 (m a, 8H).

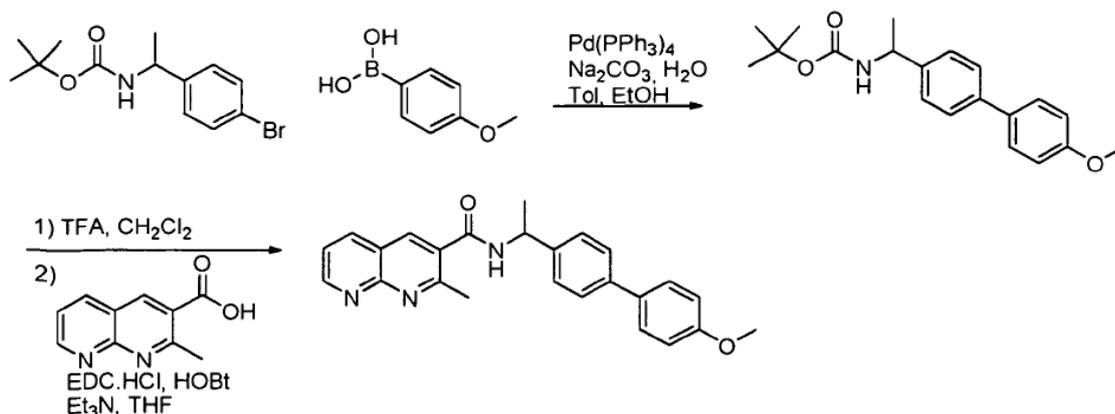
**Ejemplo 96**  
2-Metil-N-(4-(4-oxociclohexil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



Se disolvió N-(4-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida (35,9 mg, 0,086 mmol) en THF (1 ml). Se añadió HCl acuoso (1 ml, 1 M) y se agitó la reacción a temp. ambiente durante 18 horas. Entonces se diluyó la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml, ac. sat.) y se extrajo con EtOAc (2\*15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron dando 25 mg (88%) del compuesto del título como una masa pálida.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96 (m, 1H), 8,02 (m, 2H) 7,40 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 6,99 (a, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Esquema 27



### 1-(4'-Metoxibifenil-4-il)etilcarbamato de terc-butilo

- 5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 1-(4-bromofenil)etilcarbamato de terc-butilo y ácido fenilborónico, siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento de bromuros de arilo con ácidos borónicos (véase anteriormente y véase el esquema 27). Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando éter de pet./EtOAc 5:1 → 100% de EtOAc como eluyente. Se purificaron adicionalmente las fracciones que contenían producto mediante cromatografía de exclusión molecular, Sephadex  
10 LH20, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1 produciendo el compuesto del título (68%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, 4H), 7,35 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,83 (sa, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,44 (s, 9H).

15

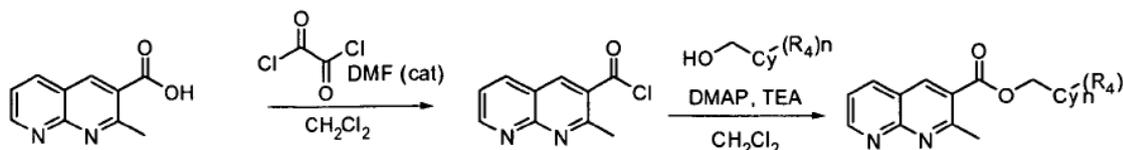
### Ejemplo 97

#### N-(1-(4'-metoxibifenil-4-il)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

- 20 Se disolvió 1-(4'-metoxibifenil-4-il)etilcarbamato de terc-butilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió TFA a la disolución y se agitó la mezcla a t.a. durante 30 min. Se eliminaron los disolventes y se acopló el residuo sin purificación adicional a 2-metil-1,8-naftiridina usando el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, produciendo el compuesto del título (44%).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,65-7,45 (m, 7H), 6,99 (d, 2H), 6,29 (d, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,71 (d, 3H).

### Esquema 28



30

### Procedimiento general para la síntesis de 1,8-naftiridin-3-carboxilatos (esquema 28).

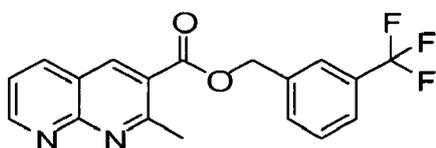
- 35 Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 eq.) seguido por una gota (aproximadamente 0,05 ml) de DMF a una suspensión de ácido 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico (1,0 eq.) en

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a t.a. durante 3 h., se concentró hasta sequedad a presión reducida y se resuspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadieron DMAP (0,01 eq.), Et<sub>3</sub>N (3,0 eq.) y el correspondiente alcohol (1,1 eq.). Se agitó la disolución resultante bajo N<sub>2</sub> a t.a. durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida.

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el acoplamiento del correspondiente alcohol con ácido 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxílico. El sistema de disolventes usado para la purificación, el rendimiento y los datos analíticos se facilitan para cada compuesto.

#### Ejemplo 98

2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de 3-(trifluorometil)bencilo



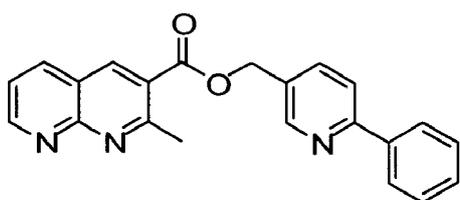
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1)

Rendimiento: 33%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,17 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,07 (s, 3H).

#### Ejemplo 99

2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-fenilpiridin-3-il)metilo



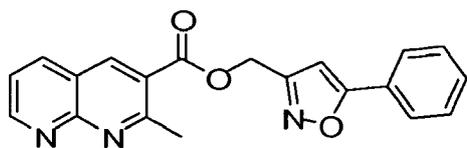
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)

Rendimiento: 29%

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 4,49 (s, 1H), 3,09 (s, 1H).

#### Ejemplo 100

2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (5-fenilisoxazol-3-il)metilo

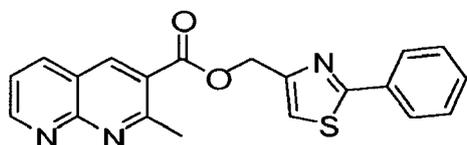


(EtOAc/éter de petróleo 4:1)

5 Rendimiento: 52%

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,19 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 6,68 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,11 (s, 3H).

10 Ejemplo 101  
2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (2-feniltiazol-4-il)metilo

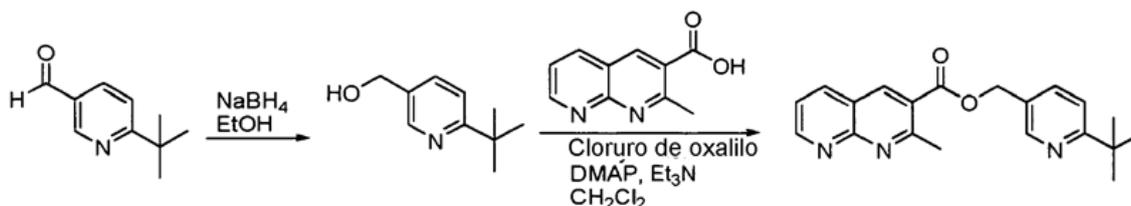


15 (EtOAc/éter de petróleo 4:1)

Rendimiento: 55%

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,17 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 5,59 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

Esquema 29



25 (6-terc-Butilpiridin-3-il)metanol

30 Se disolvió 6-terc-butilnicotinaldehído (363,0 mg, 2,22 mmol) en EtOH (20 ml). Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (193,5 mg, 5,12 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1,0 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron produciendo 311,5 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (85%).

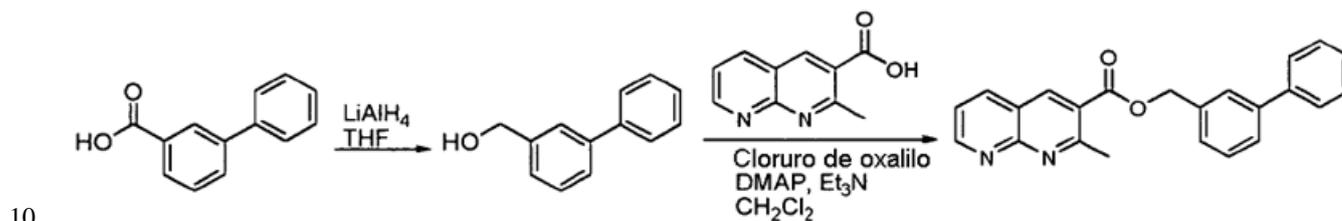
35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 102  
2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-terc-butilpiridin-3-il)metilo

Se sintetizó la sustancia del título siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 1,8-naftiridin-3-carboxilatos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtO-Ac/éter de pet. 4:1) dio el compuesto del título como un sólido de color naranja (53%).

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,17 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Esquema 30



Bifenil-3-ilmetanol

15 Se añadió ácido bifenil-3-carboxílico (217,0 mg, 1,09 mmol) en THF a  $\text{LiAlH}_4$  (1,0 M en THF) (1,64 ml) a  $0^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  durante 15 min. Entonces se agitó la mezcla a t.a. durante 2,5 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  cuidadosamente a la mezcla a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{NaOH}$  (1,0 M). Se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron produciendo el compuesto del título como un aceite de color amarillo (95%).

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,61-7,59 (m, 3H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,67 (s, 2H).

### Ejemplo 103

25 2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de bifenil-3-ilmetilo

30 Se sintetizó la sustancia del título siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 1,8-naftiridin-3-carboxilatos. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1) dando 20 mg (11%) del compuesto del título como un sólido de color blanco rojizo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,16 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,49 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,09 (s, 3H).

35 6-Ciclohexilnicotinaldehído.

Se sintetizó este compuesto con un rendimiento del 6% a partir de 3-piridinmetanol y ácido ciclohexanocarboxílico usando el mismo procedimiento que para 6-terc-butilnicotinaldehído.

40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,34 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,35 (m, 2H).

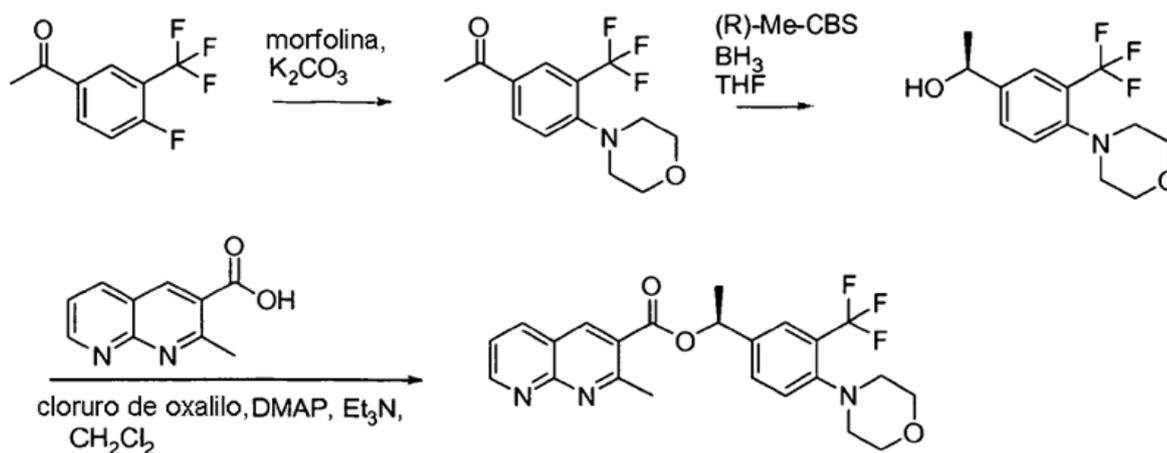
### Ejemplo 104

## 2-Metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-ciclohexilpiridin-3-il)metilo

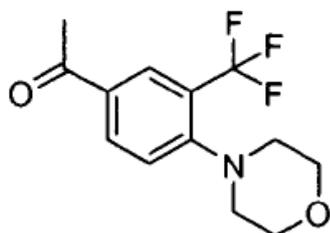
Se disolvió 6-ciclohexilnicotinaldehído (85,0 mg, 0,45 mmol) en EtOH (5 ml). Se añadió NaBH<sub>4</sub> (39,1 mg, 1,03 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1,0 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se usó esta mezcla bruta directamente para sintetizar el compuesto del título con un rendimiento del 45% siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 1,8-naftiridin-3-carboxilatos. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,40 (m, 6H).

## Esquema 31



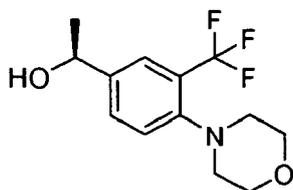
## 1-(4-Morfolino-3-(trifluorometil)fenil)etanona



Se colocaron 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (510,0 mg, 2,5 mmol) y morfolina (724,2 mg, 8,31 mmol) en un tubo de presión con tapón de rosca. Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta 100°C durante 20 horas. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 4:1 → 3:2) dando 541,0 mg (84%) de la sustancia del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 3,86 (t, 4H), 3,05 (t, 4H), 2,61 (s, 3H).

(S)-1-(4-Morfolino-3-(trifluorometil)fenil)etanol



- 5 Se añadieron lentamente 2,0 ml (2,0 mmol) de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1,0 M en THF) a una disolución de 11 mg (0,4 mmol) de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en 0,4 ml de THF a  $0^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Tras agitar durante 10 min., se añadió una disolución de 547 mg (2,0 mmol) de 1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)etanol en 2,0 ml de THF. Se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se extinguió con 1 ml de MeOH y 0,1 ml de HCl (conc.). Se agitó durante
- 10 10 min. Se diluyó con agua y se extrajo dos veces con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , éter de pet./EtOAc 3:1  $\rightarrow$  2:1) dio 453 mg (82%) como un aceite de color amarillo.

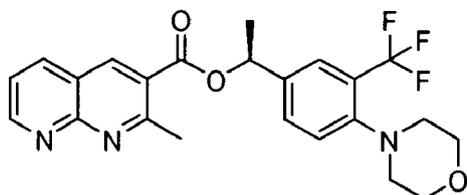
- 15  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 1,50 (d, 3H).

Ejemplo 105

2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato  
(trifluorometil)fenil)etilo

de

(S)-1-(4-morfolino-3-



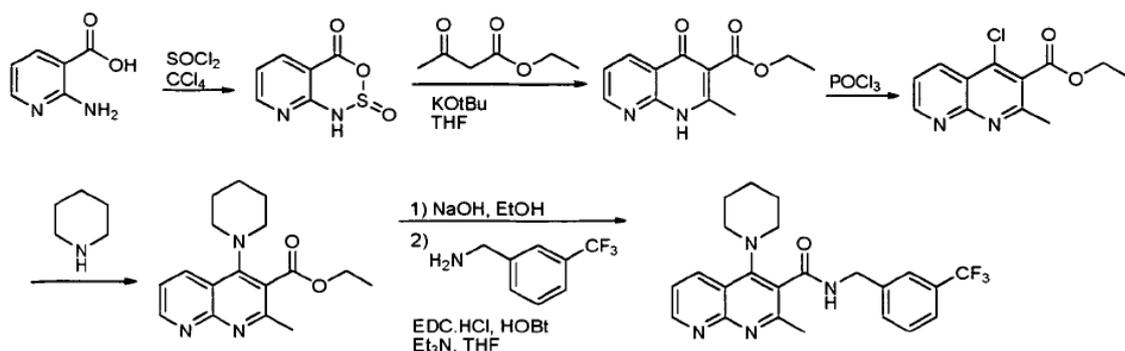
20

- Se sintetizó la sustancia del título siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 1,8-naftiridin-3-carboxilatos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida
- 25 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  30:1) dio el compuesto del título como un sólido de color naranja (53%).

- $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,18 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 1,75 (d, 3H).

30

Esquema 32



### Anhídrido azatiosatoico

- 5 A una dispersión de ácido 2-aminonicotínico (1,5 g, 10,9 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (15 ml), se le añadió cloruro de tionilo (1,6 ml, 21,7 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h. bajo reflujo. Entonces se enfrió y se concentró a presión reducida produciendo el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

### 10 2-Metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- A una disolución de terc-butóxido de potasio (2,4 g, 21,7 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota acetoacetato de etilo (2,75 ml, 21,7 mmol). Tras agitarse la mezcla a t.a. durante 30 min., se añadió anhídrido azatiosatoico (2,0 g, 10,9 mmol) y se continuó agitando durante 24 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml), se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2  $\rightarrow$  90:10) dando 441 mg (17%) del compuesto del título.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,41 (t, 2H).

### 4-Cloro-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- Se disolvió 2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (5,18 mg, 2,23 mmol) en  $\text{POCl}_3$ . Se calentó la mezcla hasta  $100^\circ\text{C}$  durante 1,0 h. Se dejó enfriar la mezcla y entonces se vertió cuidadosamente en hielo-agua (250 ml). Se neutralizó la mezcla con  $\text{NaOH}$  sólido. Se extrajo el producto con  $\text{EtOAc}$ . Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3  $\rightarrow$  96:4) dando 531 mg (95%) del compuesto del título.

- 30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,17 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,46 (t, 2H).

### 35 2-Metil-4-(piperidin-1-il)-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo

En un tubo de presión con tapón de rosca, se suspendió 4-cloro-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (250 mg, 1,0 mmol) en piperidina (2,0 ml, 20 mmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta  $80^\circ\text{C}$  durante 1,0 h. Entonces se adsorbió la mezcla sobre síli-

ce y se sometió a cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 → 97:3) dando 189,4 mg (63%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 6H), 1,42 (t, 2H).

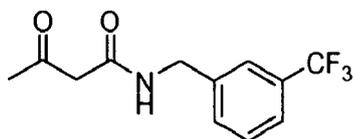
### Ejemplo 106

#### 2-Metil-4-(piperidin-1-il)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

Se disolvió 2-metil-4-(piperidin-1-il)-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (120,0 mg, 0,4 mmol) en EtOH. Se añadió NaOH (4,0 ml de una disolución ac. 1,0 M) y se sometió a reflujo la mezcla durante 3,0 días. Se enfrió la mezcla, se acidificó con HCl ac. (1,0 M) y se concentró hasta sequedad. Se suspendió el residuo en THF anhidro, se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (84,34 mg, 0,44 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (30,74 mg, 0,2 mmol) y Et<sub>3</sub>N (54,8 µl, 0,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 3-(trifluorometil)bencilamina (57,33 µl, 0,4 mmol) a la mezcla y se continuó agitando durante 18 h. Se añadió H<sub>2</sub>O a la mezcla y se extrajo el producto con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 → 96:4) dando 20,0 mg (12%) del compuesto del título.

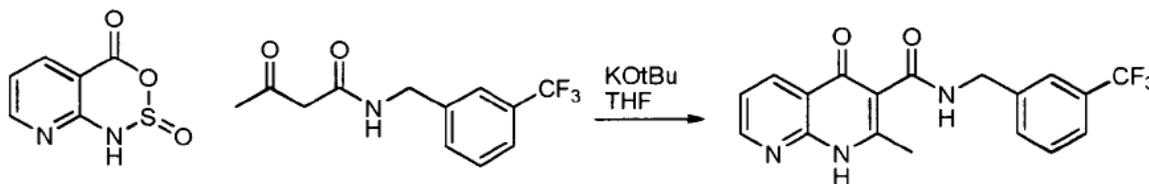
<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,91 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,82 (sa, 1H), 7,76-7,57 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,20-3,05 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,75-1,45 (m, 6H).

#### 3-Oxo-N-(3-(trifluorometil)bencil)butanamida



Se mezcló 3-(trifluorometil)bencilamina (2,0 ml, 13,95 mmol) con 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (2,0 ml, 15,12 mmol). Se agitó la mezcla a 150°C durante 2 horas seguido por 60 horas a 50°C. Se enfrió la reacción, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con HCl 1 M (40 ml), NaHCO<sub>3</sub> (2\*40 ml, ac. sat.), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. Se purificó el producto bruto mediante precipitación a partir de tolueno/éter de pet. dando 2,57 g (71%) de 3-oxo-N-(3-(trifluorometil)bencil)butanamida como sólidos pálidos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (m, 4H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

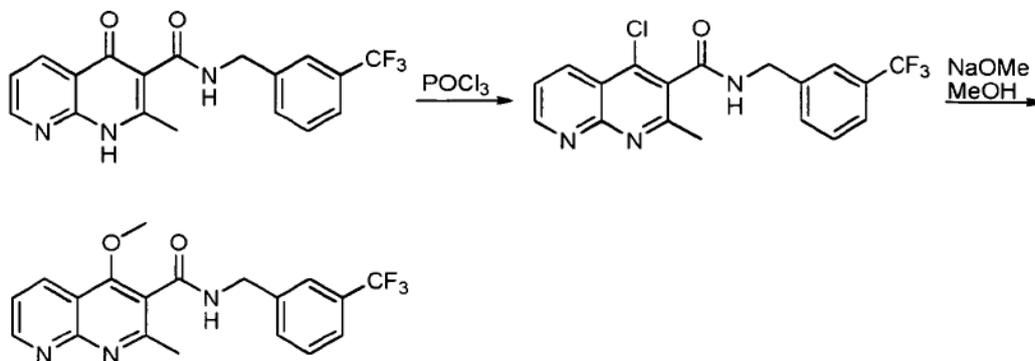


### Ejemplo 107

#### 2-Metil-4-oxo-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida

- Se disolvió terc-butóxido de potasio (519,5 mg, 4,63 mmol) en THF anhidro (10,0 ml). Se añadió lentamente 3-oxo-N-(3-(trifluorometil)bencil)butanamida (1,0 g, 3,86 mmol) como una disolución en THF (3,0 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1,0 h. y luego se añadió anhídrido azatosatoico (710,5 mg, 3,86 mmol). Se agitó la suspensión durante 2,0 días.
- 5 Se añadió HCl (1,0 M ac.) (10 ml) y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 → 97:3) dando 313,0 mg (22%) del compuesto del título.
- 10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,67 (sa, 1H), 9,65 (sa, 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 7,65-7,41 (m, 5H), 4,71 (d, 2H), 3,05 (s, 3H).

## Esquema 34



- 15 4-Cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida.

- Se sintetizó esta sustancia a partir de 2-metil-4-oxo-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida (130,0 mg, 0,36 mmol) siguiendo el mismo procedimiento usado para 4-cloro-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH 100:0 → 96:4) dando 80,0 mg (59%) del compuesto del título.
- 20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (m, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,89 (sa, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 2,77 (s, 3H).

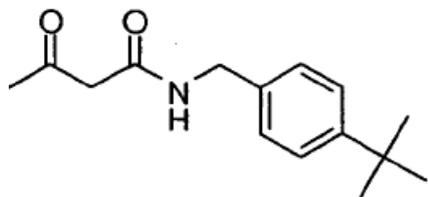
Ejemplo 108

## 4-Metoxi-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

- 30 Se disolvió 4-cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida (60,0 mg, 0,16 mmol) en MeOH anhidro (1,0 ml). Se añadió NaOMe y se sometió a reflujo la mezcla durante 15 h. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (5,0 ml (sat.)) y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH 98:2) dando 12,0 mg (20%) del compuesto del título.
- 35

- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (t, 1H), 8,69 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

## N-(4-terc-Butilbencil)-3-oxobutanamida

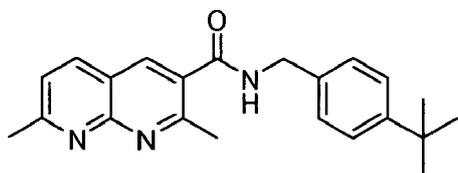


- 5 Se disolvieron 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (1,6 ml, 12,09 mmol) y (4-terc-butilfenil)metanamina (2,0 ml, 11,36 mmol) en tolueno (2 ml) y se calentó a 130°C durante 28 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (40 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl (2\*30 ml, 1 M) y NaHCO<sub>3</sub> (2\*30 ml, ac. sat.), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. Se purificó el producto bruto mediante precipitación a partir de tolueno/éter de pet. dando 1,57 g (56%) de N-(4-terc-butilbencil)-3-oxobutanamida como un polvo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 109

## N-(4-terc-butilbencil)-2,7-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

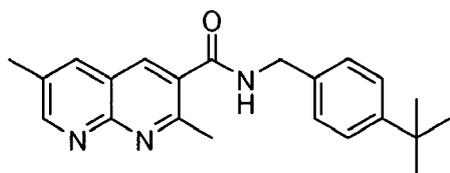


- 20 Se sometió a reflujo durante 36 h una disolución de 200 mg (1,47 mmol) de 2-amino-6-metilnicotinaldehído, 400 mg (1,62 mmol) de N-(4-terc-butilbencil)-3-oxobutanamida y 15 ml (0,15 mmol) de piperidina en 3 ml de EtOH. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) proporcionó 258 mg (51%) del compuesto del título como un sólido amorfo de color marrón amarillento.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,28 (m, 1H), 4,67 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

Ejemplo 110

## N-(4-terc-Butilbencil)-2,6-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



- 35 Preparado como anteriormente. Rendimiento 46%.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

### Ejemplo 111

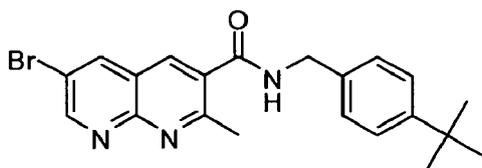
#### N-(4-terc-Butilbencil)-2,5-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

En un tubo de presión con tapón de rosca se suspendieron N-(4-terc-butilbencil)-3-oxobutanamida (94,5 mg, 0,38 mmol), 2-amino-4-metilnicotinaldehído (52,0 mg, 0,38 mmol) y piperidina (151,0  $\mu\text{l}$ , 1,53 mmol) en EtOH (0,5 ml). Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta 120°C durante 1,5 h. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96/4 proporcionando 61,5 mg del compuesto del título (47%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,70 (d, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

### Ejemplo 112

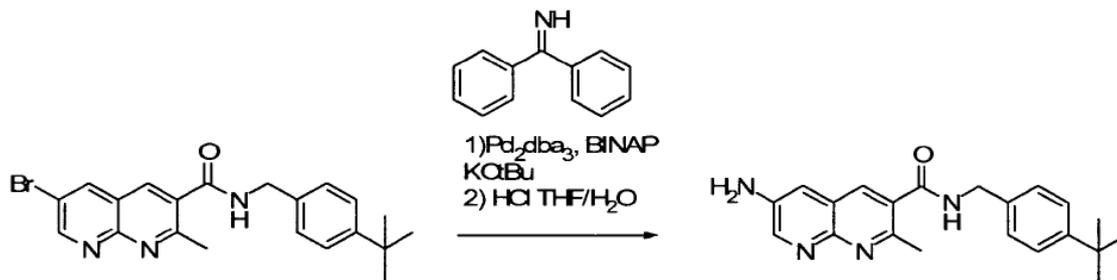
#### 6-Bromo-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



Se suspendieron 2-amino-5-bromonicotinaldehído (0,50 g, 2,49 mmol) y N-(4-terc-butilbencil)-3-oxobutanamida (0,62 g, 2,49 mmol) en piperidina (1,0 ml) y EtOH (1,0 ml) en un vial de alta presión. Se calentó la mezcla a 120°C durante 4,5 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua (40 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3\*30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (30 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (20:1) como eluyente dando 0,56 g (54%) de 6-bromo-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida como sólidos de color amarillo.

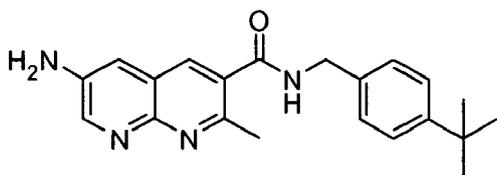
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,57 (d, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

### Esquema 35



### Ejemplo 113

## 6-Amino-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

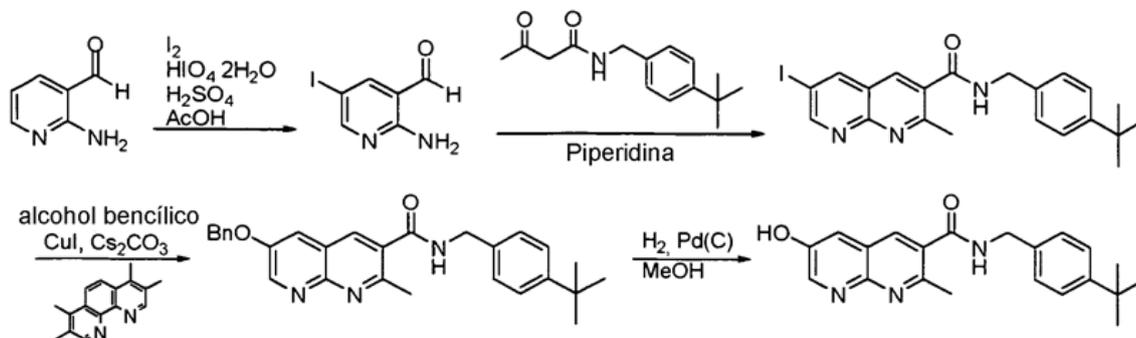


5 Se añadieron 9,2 mg (0,01 mmol) de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> y 19 mg (0,03 mmol) de BINAP a una mezcla desgasificada de 205 mg (0,5 mmol) de 6-bromo-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 100 ml (0,6 mmol) de difenilmetanimina y 79 mg (0,7 mmol) de KOtBu en 2 ml de tolueno. Se selló el matraz con un diafragma y se calentó a 80°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se filtró a través de Celite y SiO<sub>2</sub> con EtOAc. Se concentró el filtrado y se trató con THF y HCl 1,0 M durante 2 h. Se diluyó la disolución con HCl 0,5 M y se lavó con EtOAc/éter de pet. 1:1. Se neutralizó la fase acuosa con NaOH 1 M y se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) dio 4,6 mg del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

## Esquema 36

20



## 2-Amino-5-yodonicotinaldehído.

25 Se disolvieron 2-aminonicotinaldehído (515 mg, 4,22 mmol), ácido peryódico (144,1 mg, 0,63 mmol) y yodo (460,2 mg, 0,43 mmol) en una mezcla de ácido acético (12,0 ml), H<sub>2</sub>O (0,6 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,1 ml). Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 4 h. Entonces se vertió en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (disolución ac. al 10%), se neutralizó con NaOH (disolución ac. 2 N) y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida; éter de pet., EtOAc (4:1 → 1:1) proporcionando 842 mg (80%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,81 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,80 (sa, 2H).

35 Ejemplo 114  
N-(4-terc-Butilbencil)-6-yodo-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

En un tubo de presión con tapón de rosca se suspendieron N-(4-terc-butilbencil)-3-oxobutanamida (104,2 mg, 0,42 mmol) y 2-amino-5-yodonicotinaldehído (95,0 mg, 0,38 mmol) en piperidina (151,0  $\mu$ l, 1,53 mmol). Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta 120°C durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla, se diluyó con MeOH, adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1 →97:3) produciendo 110 mg del compuesto del título (63%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,17 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,44 (ta, 1H), 4,67 (d, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

6-(Benciloxi)-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

En un tubo de presión con tapón de rosca se suspendieron N-(4-terc-butilbencil)-6-yodo-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida (135 mg, 0,30 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191,5 mg, 0,6 mmol), CuI (5,6 mg, 0,03 mmol) y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (14,0 mg, 0,06 mmol) en alcohol bencílico (4,5 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante 5 min. Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta 120°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó la mezcla con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 →97:3) produciendo 62 mg del compuesto del título (47%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,85 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,41 (m, 10 H), 6,54 (sa, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,67 (d, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

#### 25 Ejemplo 115

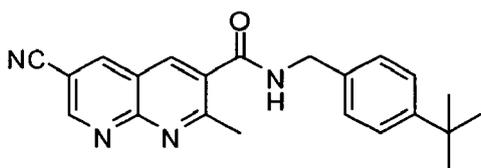
N-(4-terc-Butilbencil)-6-hidroxi-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

Se disolvió 6-(benciloxi)-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida (62,0 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 ml). Se añadió Pd (C) (3,1 mg) a la disolución. Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante 24 h. Entonces se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. Se lavó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produciendo 37 mg (76%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  9,07 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (d, 1 H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 4,46 (d, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

#### 40 Ejemplo 116

N-(4-terc-Butilbencil)-6-ciano-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

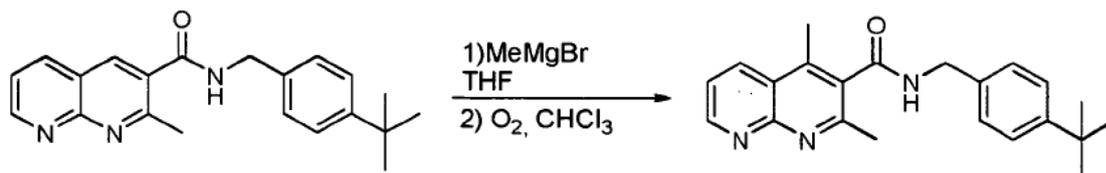


Se suspendieron 6-bromo-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (24  $\mu$ l, 0,22 mmol), CuI (4 mg, 0,02 mmol), KI (7 mg, 0,04 mmol) y NaCN (13 mg, 0,26 mmol) en tolueno (2 ml). Se agitó la mezcla a 120°C durante 48 horas en un matraz de alta presión cerrado. Se enfrió la reacción, se diluyó con NH<sub>4</sub>OH (30 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3\*30 ml). Se lavaron las fases orgánicas

combinadas con agua (30 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (25:1) como eluyente dando 25 mg (32%) del compuesto del título como sólidos pálidos.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,22 (d, 1H), 8,51 (d, 1H) 8,22 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,66 (d, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

Esquema 37



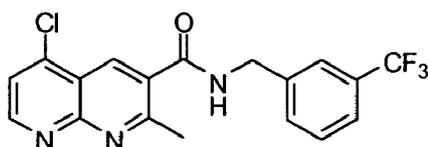
### Ejemplo 117

N-(4-terc-Butilbencil)-2,4-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

15 Se disolvió N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida (150 mg, 0,45 mmol) en THF (anh., 8,0 ml) bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,5 ml de una dis. 1 M). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2,0 h. Se extinguió la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.). Se extrajo el producto con EtOAc, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en  $\text{CHCl}_3$  y se burbujeó  $\text{O}_2$  (94%) a través de la disolución durante 20 3,0 h. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96:4  $\rightarrow$  95:5) produciendo 50,0 mg del compuesto del título (32%).

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,74 (d, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

5-Cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

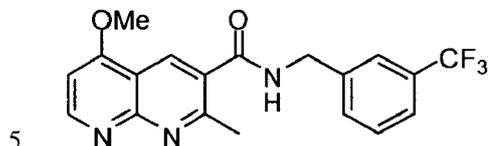


30 Se disolvió N-(4-cloro-3-formilpiridin-2-il)pivalamida (678 mg, 2,82 mmol) y 3-oxo-N-(3-(trifluorometil)bencil)butanamida (2,82 mmol) en THF seco (25 ml) y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota hexametildisilazano de potasio (14 ml, 7,0 mmol, 0,5 M en tolueno) en 15 minutos y se agitó la reacción a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 minutos seguido por 18 horas a temperatura ambiente. Entonces se diluyó la reacción con 35  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml, ac. sat.) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3\*30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (20:1) como eluyente dando 0,86 g (80%) de 5-cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida como un jarabe pálido.

40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (da, 1H), 7,56 (da, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,38, (d, 1H), 4,75 (d, 2H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 118

## 5-Metoxi-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



Se disolvió 5-cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) en MeOH (10 ml) junto con metóxido de sodio (30 mg, 0,55 mmol) y se sometió a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la reacción y se evaporó, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (20:1 → 10:1) como eluyente dando 77 mg (79%) de 5-metoxi-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida como una masa pálida.

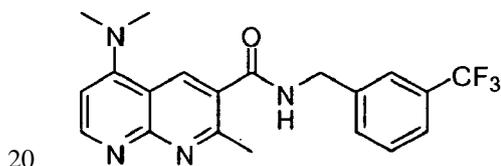
10

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (da, 1H), 7,57 (da, 1H), 7,51 (ta, 1H), 6,62, (d, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

15

Ejemplo 119

## 5-(Dimetilamino)-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



Se disolvió 5-cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) en THF (5 ml) junto con metilamina (5 ml, al 40% ac.) mg, 0,55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido por 18 horas a 50°C. Se enfrió la reacción y se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y NaCl (5 ml, ac. sat.) y entonces se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4\*20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (20/1 → 10/1) como eluyente dando 70 mg (69%) de 5-(dimetilamino)-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida como un residuo transparente.

25

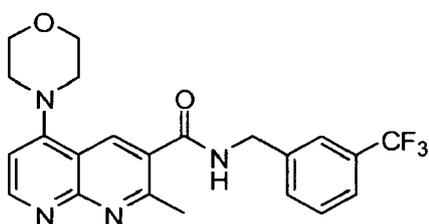
30

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (ta, 1H), 8,37 (d,1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s,1H), 7,69 (da, 1H), 7,57 (da, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,46, (d, 1H), 4,80 (d, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,65 (s, 3H).

35

Ejemplo 120

## 2-Metil-5-morfolino-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

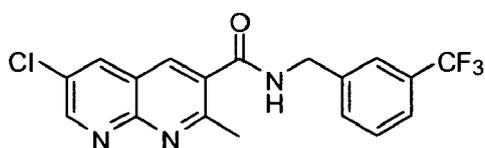


Se disolvió 5-cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) en THF (10 ml) junto con morfolina (45  $\mu$ l, 0,52 mmol) y se sometió a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la reacción y se evaporó, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (20:1  $\rightarrow$  10:1) como eluyente dando 34 mg (30%) de 2-metil-5-morfolino-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida como una masa pálida.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d a, 1H), 7,60 (d a, 1H), 7,52 (t a, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,74 (s, 3H).

### Ejemplo 121

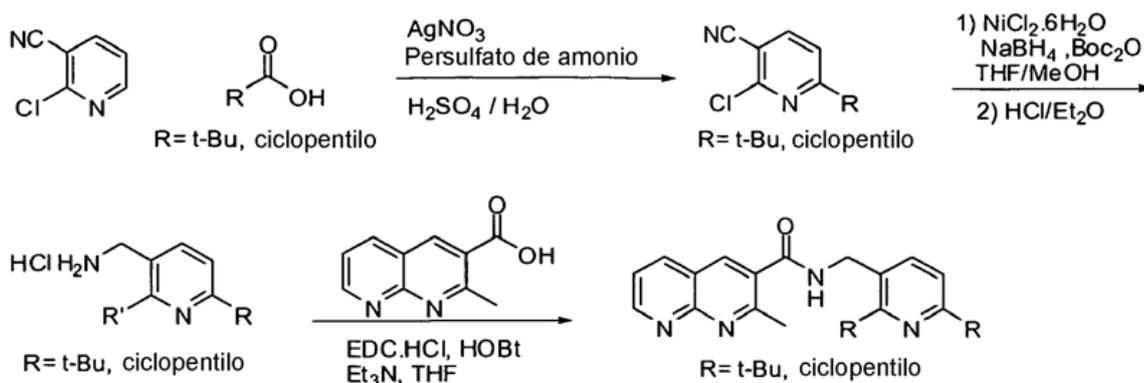
#### 6-Cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida



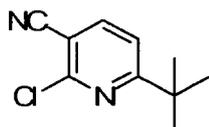
Preparado como anteriormente dando 160 mg (9%) de sólidos de color blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (sa, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 2,68 (s, 3H).

### Esquema 38



### 25 6-terc-Butil-2-cloronicotinonitrilo



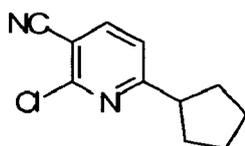
Se suspendieron 2-cloronicotinonitrilo (2,1 g, 15,2 mmol), ácido piválico (7,7 g, 75,8 mmol) y nitrato de plata (0,5 g, 3,0 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso al 10% (20 ml). Se añadió persulfato de amonio (6,9 g, 30,3 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a t.a. durante 36 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  hasta pH=9. Se extrajo el producto con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concen-

traron. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 9:1) dando la sustancia del título con un rendimiento del 38%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 1,37 (s, 9H).

5

2-Cloro-6-ciclopentilnicotinonitrilo.

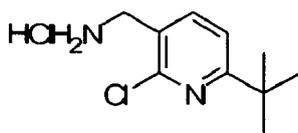


10 Se sintetizó este compuesto con un rendimiento del 41% a partir de 2-cloronicotinonitrilo y ácido ciclopentanocarboxílico usando el mismo procedimiento que para 6-terc-butil-2-cloronicotinonitrilo.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 3,20 (q, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,82 (m, 6H).

15

Clorhidrato de (6-terc-butil-2-cloropiridin-3-il)metanamina.

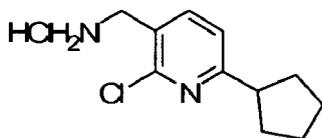


20 Se sintetizó este compuesto siguiendo el procedimiento general F para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas dando el compuesto del título con un rendimiento del 27%.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,86 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

25

Clorhidrato de (2-cloro-6-ciclopentilpiridin-3-il)metanamina.



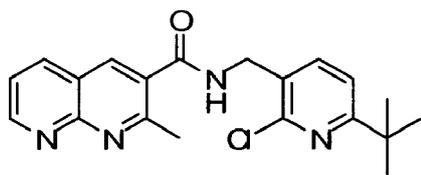
30 Se sintetizó este compuesto siguiendo el procedimiento general F para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas dando el compuesto del título con un rendimiento del 32%.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,86 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,20 (q, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,78 (m, 6H).

35

### Ejemplo 122

N-((6-terc-Butil-2-cloropiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



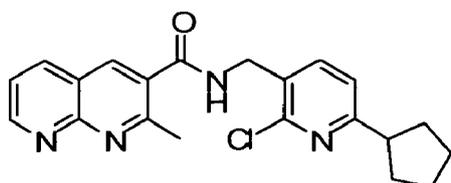
5 Se sintetizó esta sustancia siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) dando la sustancia del título con un rendimiento del 66%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (dd, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,73 (d, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

10

Ejemplo 123

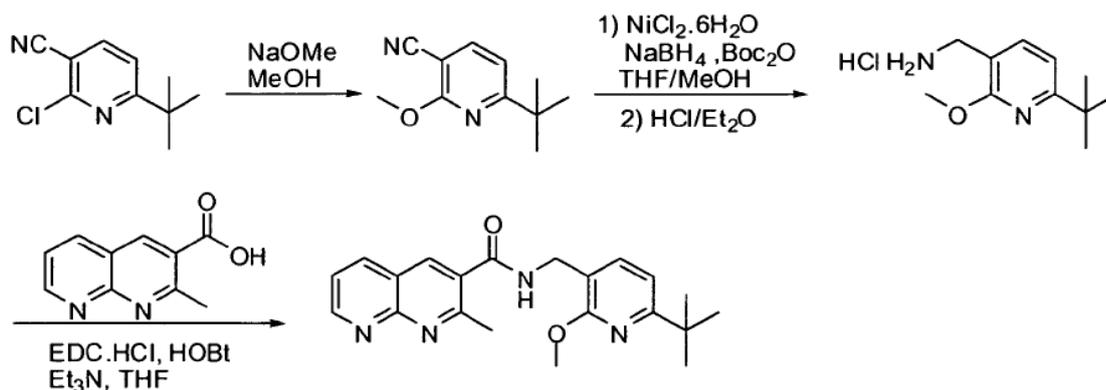
N-((2-Cloro-6-ciclopentilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



15 Se sintetizó esta sustancia siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) dando la sustancia del título con un rendimiento del 89%.

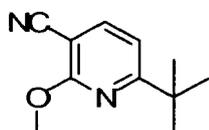
20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (dd, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,17 (q, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 6H).

## Esquema 39



25

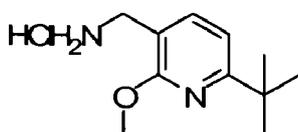
6-terc-Butil-2-metoxinicotinonitrilo.



En un tubo de presión con tapón de rosca, se disolvió 6-terc-butil-2-cloronicotinonitrilo (410,0 mg, 2,1 mmol) en MeOH anhidro (3,0 ml) bajo N<sub>2</sub>. Se añadió NaOMe (159,3 mg, 2,9 mmol) como una disolución en MeOH anhidro (3,0 ml). Se selló el tubo y se sometió a reflujo la mezcla durante 20 horas. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 95:5) dando la sustancia del título con un rendimiento del 85%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

Clorhidrato de (6-terc-butil-2-metoxipiridin-3-il)metanamina

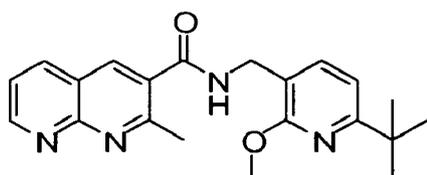


Se sintetizó este compuesto siguiendo el procedimiento general F para la reducción de benzonitrilos para dar bencilaminas dando el compuesto del título con un rendimiento del 50%.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

#### Ejemplo 124

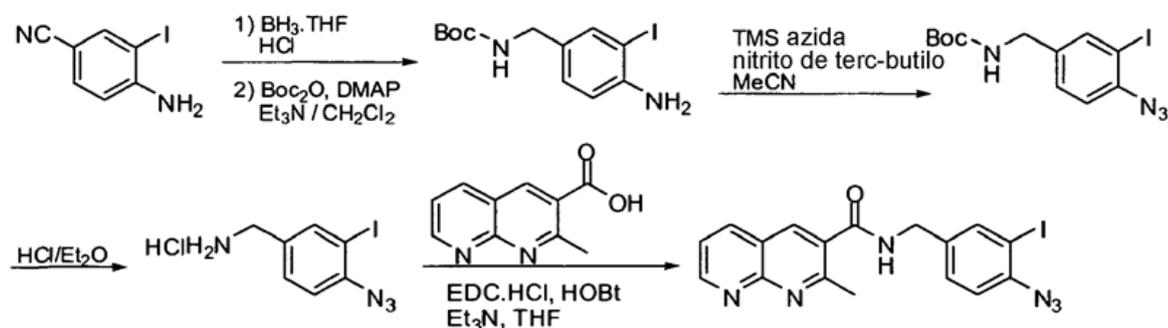
N-((6-terc-Butil-2-metoxipiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida



Se sintetizó esta sustancia siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) dando la sustancia del título con un rendimiento del 38%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

Esquema 40



#### 4-Amino-3-yodobencilcarbamato de terc-butilo.

- 5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas secado en horno dotado de un condensador de reflujo se disolvió 4-amino-3-benzonitrilo (1,0 g, 4,1 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota BH<sub>3</sub>·THF. Una vez se completó la adición, se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla y se añadió gota a gota HCl (2,0 N ac.) (6,0 ml). Entonces se sometió a reflujo la mezcla durante 1,0 h. Se eliminaron los disolventes a vacío y se suspendió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Se añadieron DMAP (100,1 mg, 0,8 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,3 ml, 9,4 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (2,7 g, 12,3 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1,5 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) proporcionando 1,0 g (71%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,76 (sa, 1H), 4,15 (d, 2H), 4,08 (sa, 2H), 1,46 (s, 9H).

#### 20 4-Azido-3-yodobencilcarbamato de terc-butilo.

- Se disolvió 4-amino-3-yodobencilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 2,87 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (6,0 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C, se añadieron nitrito de terc-butilo (444,3 mg, 4,30 mmol) y TMS azida (397,1 mg, 3,45 mmol). Entonces se agitó la mezcla a t.a. durante 2,0 h. Se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (éter de pet./EtOAc 85:15) proporcionando 936 mg (87%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,09 (d, 1 H), 4,88 (sa, 1H), 4,25 (d, 2H), 1,47 (s, 9H).

#### Clorhidrato de (4-azido-3-yodofenil)metanamina.

- Se disolvió 4-azido-3-yodobencilcarbamato de terc-butilo (936,0 mg, 2,5 mmol) en Et<sub>2</sub>O. Se añadió HCl (2,0 N en Et<sub>2</sub>O) (10 ml) a la disolución. Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se lavó el residuo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH (8:2) proporcionando 350 mg (45%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,08 (s, 2H).

40

Ejemplo 125

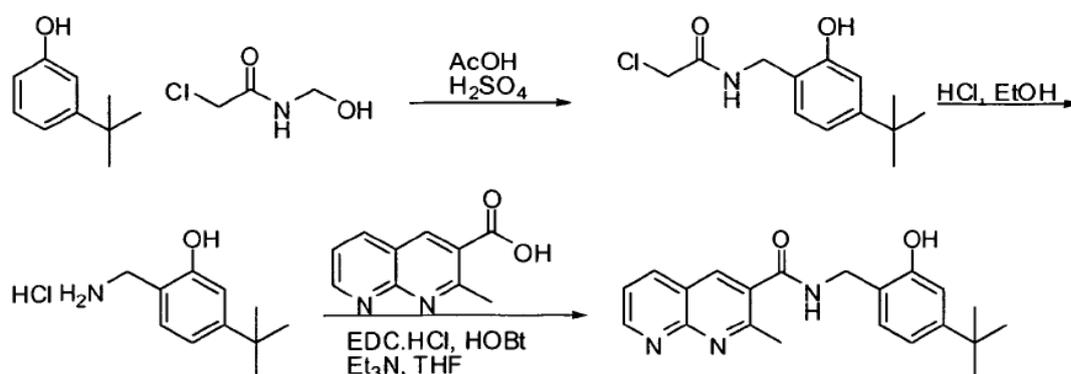
## N-(4-Azido-3-yodobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

Se sintetizó esta sustancia siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se realizó la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4) dando la sustancia del título con un rendimiento del 64%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,64 (d, 2H), 2,87 (s, 3H).

10

## Esquema 41



15 N-(4-terc-Butil-2-hidroxibencil)-2-cloroacetamida.

Se añadió en porciones una mezcla de 3-terc-butilfenol (500,0 mg, 3,33 mmol) y 2-cloro-N-(hidroximetil)acetamida (411,2 mg, 3,33 mmol) a una disolución fría en baño de hielo de ácido acético (3,0 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (0,5 ml). Se agitó la mezcla a 0-5°C durante 3,0 h. y entonces se dejó que se calentara hasta t.a. Se continuó agitando a t.a. durante 20 h. Se vertió la mezcla en hielo-agua, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida; éter de pet., EtOAc (9:1 →7:3) proporcionando 278 mg (33%) del compuesto del título.

25

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 7,39 (sa, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,41 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 1,27 (s, 9H).

## Clorhidrato de 2-(aminometil)-5-terc-butilfenol.

30

Se disolvió N-(4-terc-butil-2-hidroxibencil)-2-cloroacetamida (270,0 mg, 1,06 mmol) en una mezcla de EtOH (4,0 ml) y HCl conc. (1,3 ml). Se agitó la mezcla a 85°C durante 3,0 h. Se eliminaron los disolventes a vacío proporcionando 225 mg (98%) del compuesto del título.

35 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,19 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 126

## N-(4-terc-butil-2-hidroxibencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

Se sintetizó esta sustancia siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amidas general. Se lavó la mezcla bruta con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dando la sustancia del título con un rendimiento del 70%.

5  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,04 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

#### Ejemplos biológicos

##### Ejemplo biológico

10 Se evaluó la utilidad de los compuestos, tal como se definen en las realizaciones en el presente documento, en el tratamiento, la revocación, la mitigación, el alivio y/o la prevención de un estado del aparato respiratorio caracterizado por broncoconstricción, en un modelo *in vitro* complejo y relevante, que se describe en el documento US 2006-0040254 A1 y Skogvall, S., Berglund, M., Dalence-Guzmán, M. F., Svensson, K., Jönsson, P., Persson, C. G. A y Sterner, O., Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, vol. 20:3, 15 2007, págs. 273-280. Todas las referencias dadas a conocer en el presente documento se incorporan por el presente documento en su totalidad como referencia

20 Se obtuvo tejido pulmonar de pacientes que se sometieron a lobectomía o pulmectomía debido a carcinoma de pulmón. Se colocó el tejido en una cámara de disección perfundida de manera continua con  $10 \text{ ml min}^{-1}$  de una solución salina fisiológica (PSS) a temperatura ambiente. Se identificó una vía respiratoria en la parte cortada del lóbulo, y se obtuvo un bronquio de 10-20 mm de longitud y 1-2 mm de diámetro. Se cortó el bronquio en anillos de una anchura de aproximadamente 2-3 mm. Se escindió cada anillo bronquial para 25 obtener una preparación oblonga aproximadamente rectangular libre de cartílago, un extremo de la cual se ató a un pequeño gancho de acero conectado a un transductor de fuerza, mientras que el otro extremo de la preparación se unió a un gancho fijo. A esto le siguió un periodo de ajuste, tal como se describe a continuación. Se montó la preparación en una atmósfera que contenía un 12% de oxígeno y un 6% de  $\text{CO}_2$ .

30

##### Cámara experimental

El sistema de ensayo experimental consiste en 8 cámaras, cada una con un volumen de 6 ml, y se perfunde de manera continua con disoluciones a una velocidad de 3 ml/min. a  $37^\circ\text{C}$ . Las cámaras están equipadas con transductores de fuerza (modelo AME 35 801, SensoNor A/S, Horton, Noruega) que permiten el registro individual de preparaciones en paralelo. Los transductores de fuerza están conectados a tornillos micrométricos para estirar las preparaciones de tejido hasta el tono deseado. Se muestrean los registros de los experimentos y se analizan usando software de ADInstruments. Se inyectan las sustancias que van a someterse a prueba y el agente contráctil aguas arriba de la(s) preparación/preparaciones. 40

45 **Materiales.** PSS (solución salina fisiológica, en mM): NaCl, 117; KCl, 4,87;  $\text{MgSO}_4$ , 0,60;  $\text{NaHCO}_3$ , 25,0;  $\text{CaCl}_2$ , 1,60; glucosa, 5,23. Se satura la disolución con una mezcla del 94% de oxígeno y el 6% de dióxido de carbono, dando un pH de  $7,40 \pm 0,05$  en la cámara experimental. Se preparan todas las sustancias como disoluciones madre disueltas en los vehículos de etanol o DMSO. Leucotrieno D4 (LTD4; Cayman Ltd.): 10  $\mu\text{l}$  de una disolución madre de etanol 100  $\mu\text{M}$ . Sustancia que va a someterse a prueba: 10-100  $\mu\text{l}$  de una disolución madre de DMSO 0,01-0,1 M DMSO. Disolución para establecer el nivel de tensión pasiva: PSS libre de calcio + EGTA 2 mM. Para excluir efectos por el vehículo de la

sustancia de prueba, se añadió DMSO durante todo el experimento excepto durante la presencia de sustancia de prueba.

#### Procedimiento de prueba A

5 Tras el montaje tal como se describió anteriormente, se deja que la preparación se ajuste con un tono pasivo bajo en la cámara experimental. Se cambia la composición del gas al 94% (v/v) de oxígeno. Tras un corto periodo de ajuste, se añade PSS con LTD4 10 nM a la cámara experimental aguas arriba de la preparación (A). Se estira la preparación repetidamente (B) hasta que ejerce una fuerza de contracción de aproximadamente 10 150 mg. Cuando la contracción se ha nivelado, se administra disolución libre de LTD4 durante 1 hora (C), dando como resultado una relajación. Una segunda inyección de LTD4 10 nM (D) hace que la preparación regrese al estado tensionado. A la tensión pico, se administra de nuevo disolución libre de leucotrieno (E). Tras una tercera inyección de LTD4 10 nM (F), la preparación regresa al estado tensionado. En el pico, se añade PSS con 10 µM del artículo que va a someterse a prueba, dando como resultado una relajación. Tras 1 h de exposición al artículo de prueba, se añade LTD4 10 nM, dando como resultado una contracción (H). Si el artículo de prueba es un broncorrelajante, se observa ahora una contracción sustancialmente más débil (H) en comparación con la contracción de LTD4 control (F). Para obtener una medida del efecto broncorrelajante de la sustancia, 20 se comparan las fuerzas de prueba y control registradas en el experimento. Durante las etapas C-F e I-J están presentes 10 µl de DMSO por 100 ml de PSS para compensar posibles efectos del vehículo. Se concluye el experimento añadiendo disolución libre de calcio con adición de EGTA 2 mM durante 20 min. para establecer el nivel de tensión pasiva (I). Una preparación de tejido bronquial se considera estable y por tanto se ajusta a la 25 evaluación de sustancias de prueba si la diferencia en contracción entre las contracciones D y F es inferior al 15 por ciento.

Montaje y estiramiento de preparaciones, 3 unidades en el 12% de O<sub>2</sub> (10 min).

30 A. PSS, el 94% de O<sub>2</sub> (10 min).

B. PSS + LTD<sub>4</sub> 1,0e-8 M (15 min. + estiramiento hasta la meseta + 2 unidades).

C. PSS + DMSO, 10 µl en 100 ml de disolución (1 h).

35 D. PSS + DMSO + LTD<sub>4</sub> (30 min.).

E. PSS + DMSO, 10 µl en 100 ml de disolución (1 h).

40 F. PSS + DMSO + LTD<sub>4</sub> (30 min.).

G. PSS + sustancia 1,0e-5 M (1 h).

H. PSS + sustancia 1,0e-5 M + LTD<sub>4</sub> (30 min.).

45 I. PSS sin Ca<sup>2+</sup> + EGTA 2 mM (hasta la meseta).

El resultado, la eficacia de broncorrelajación, se calcula tal como sigue: comparando y obteniendo la razón entre los estados tensionados (en relación con el nivel inicial) antes y

después del tratamiento con compuestos, se determina la eficacia de broncorrelajación del artículo de prueba. Los resultados se expresan como % de contracción restante (CR).

Se tabula a continuación la contracción restante, tras el tratamiento previo con diversos ejemplos de compuestos a una concentración de 1 y 10  $\mu\text{M}$ , de bronquiolos humanos tras la contracción inducida por leucotrieno D4 (10 nM) según el método *in vitro* descrito anteriormente en el presente documento.

#### Procedimiento de prueba B

Tras el montaje tal como se describió anteriormente, se deja que la preparación se ajuste con un tono pasivo bajo en la cámara experimental. Se cambia la composición del gas al 94% (v/v) de oxígeno. Tras un corto periodo de ajuste, se añade PSS con LTD4 10 nM a la cámara experimental aguas arriba de la preparación (A). Se estira la preparación repetidamente (B) hasta que ejerce una fuerza de contracción de aproximadamente 150 mg. Se mantiene la preparación a una contracción nivelada, meseta, con LTD4 10 nM durante 30 min. (C). Se trata entonces la preparación con 0,1  $\mu\text{M}$  del artículo de prueba en LTD4 PSS 10 nM durante 1 h. A esto le sigue el tratamiento secuencial con 1  $\mu\text{M}$  del artículo de prueba en LTD4 PSS 10 nM durante 1 h (E) y finalmente 10  $\mu\text{M}$  del artículo de prueba en LTD4 PSS 10 nM durante 1 h (F). Se concluye el experimento añadiendo disolución libre de calcio con la adición de EGTA 2 mM durante 20 min. para establecer el nivel inicial de tensión pasiva (G).

El resultado, la eficacia de broncorrelajación, se calcula tal como sigue: comparando y obteniendo la razón entre los estados tensionados (en relación con el nivel inicial) a las diferentes concentraciones, se determina la eficacia de broncorrelajación del artículo de prueba. Los resultados se expresan como % de contracción restante (CR).

Usando diferentes mediadores inflamatorios en el método o bien A o bien B, es posible mostrar si un compuesto sometido a prueba es un dilatador general o un antagonista específico para un mediador inflamatorio dado.

En resumen, se obtuvo tejido pulmonar de pacientes que se sometieron a lobectomía o pulmectomía debido a carcinoma de pulmón. A partir del bronquio de este tejido se obtuvieron preparaciones oblongas rectangulares. Se comparó la contracción inducida por mediadores inflamatorios, tales como leucotrieno D4, histamina, prostaglandina D2 o acetilcolina, en presencia y ausencia del compuesto que va a evaluarse.

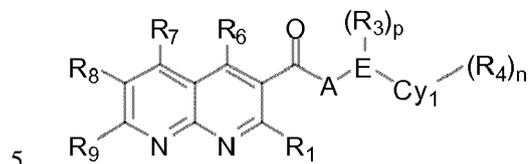
Se tabula a continuación la contracción restante, tras el tratamiento previo con diversos ejemplos de compuestos a una concentración de 0,1, 1 y 10  $\mu\text{M}$ , de bronquiolos humanos tras la contracción inducida por leucotrieno D4 (10 nM) según el método *in vitro* descrito anteriormente en el presente documento.

Ejemplo	Procedimiento de prueba A	
	% de CR 10 $\mu\text{M}$	% de CR 1 $\mu\text{M}$
17	8	67
19	17	41
14	15	76
2	23	77

Ejemplo	Procedimiento de prueba B		
	% de CR 0,1 $\mu\text{M}$	% de CR 1 $\mu\text{M}$	% de CR 10 $\mu\text{M}$
4	85	39	4
101	72	63	27
62	92	63	17
109	73	25	1

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I),



en la que

10 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C3, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C1-C3), fluoroalquilo C1-3, O-alquilo C1-C3, O-fluoroalquilo C1-3, N(alquilo C1-C3)<sub>2</sub> en el que el alquilo C1-3 puede ser igual o diferente, C(O)-alquilo C0-C3, C(O)O-alquilo C0-C3, C(O)N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub> en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente y N(alquilo C0-C3)C(O)-alquilo C1-C3;

15 A es NR<sub>2</sub>, O o S, en el que R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C3;

E se selecciona del grupo que consiste en alquileno C1-C3, eteno-1,2-diilo, 1-propeno-1,3-diilo y 2-propeno-1,3-diilo;

20 si E se selecciona del grupo que consiste en eteno-1,2-diilo, 1-propeno-1,3-diilo y 2-propeno-1,3-diilo, entonces la estereoquímica del doble enlace puede ser o bien E o bien Z;

el número entero "p" es 0 (cero), 1 ó 2;

25 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C3, alquilen C1-C3-O-alquilo C0-C3, OMe, fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-C3-O-fluoroalquilo C1-3, C(O)O-alquilo C0-C3 y C(O)N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente;

30 R<sub>3</sub>, si está presente, puede estar conectado a cualquiera de los átomos de carbono en E; si "p" es 2, entonces los dos R<sub>3</sub> pueden estar conectados al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono diferentes;

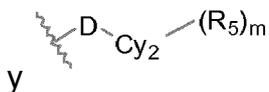
35 Cy<sub>1</sub> es un heteroarilo de 5 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o fenilo;

el número entero "n" es 0 (cero), 1 ó 2;

40 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-8, fluoroalquilo C1-5, halo, alquilen C0-1-ciano, alquilen C0-8-O-alquilo C0-5, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C0-3, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-3, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C0-3)C(O)-alquilo C0-3, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-3, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, nitro, C(O)-alquilo C0-C5,

45

N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C3, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo C1-C3, O-alquilen C2-C3-N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 alquilo puede ser igual o diferente,



5 y en la que D se selecciona del grupo que consiste en alquilen C0-C3, alquilen C0-1-O-alquilen C0-1, alquilen C0-1-OC(O)-alquilen C0-1, alquilen C0-1-C(O)O-alquilen C0-1, alquilen C0-1-C(O)N(alquil C0-3)-alquilen C0-1, alquilen C0-1-N(alquil C0-3)C(O)-alquilen C0-1, NHSO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, SO<sub>2</sub>, SO, alquilen C0-1-C(O)-alquilen C0-1, alquilen C0-1-N(alquil C0-3)-alquilen C0-1 y S;

Cy<sub>2</sub> es un heteroarilo de 5 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, fenilo, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8;

15 el número entero "m" es 0 (cero), 1, 2, 3, 4 ó 5; y

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halo, alquilen C0-1-ciano, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO<sub>2</sub>-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-3, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-3, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquil C0-3)C(O)-alquilo C0-3, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-3, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, alquilen C0-3-C(O)N(alquilen C4-5), nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C3, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-alquilo C1-C3, N(alquil C0-C3)SO<sub>2</sub>-fluoroalquilo C1-C3 y O-alquilen C2-C3-N(alquilo C0-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente;

30 si Cy<sub>2</sub> es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8 y "m" es al menos 2, entonces dos R<sub>5</sub>, que están unidos al mismo átomo de carbono en dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o dicho carbociclo no aromático C3-8, pueden estar conectados entre sí formando un anillo de espiro de 3, 4 ó 5 miembros; siendo dicho anillo de espiro un carbociclo no aromático o un heterociclo no aromático;

35 si Cy<sub>2</sub> es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8 y "m" es al menos 2, entonces dos R<sub>5</sub>, que están unidos a átomos diferentes en dicho heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o dicho carbociclo no aromático C3-8, pueden estar conectados entre sí formando un puente de alquilen C0-3; siendo por tanto Cy<sub>2</sub> un residuo bicíclico;

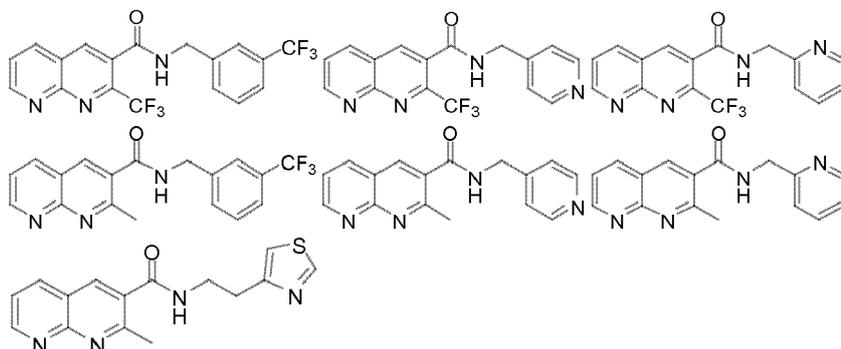
40 si Cy<sub>2</sub> es un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros o un carbociclo no aromático C3-8, entonces R<sub>5</sub> puede ser un oxígeno con un doble enlace (=O), que está unido a un átomo de carbono o de azufre en dicho ciclo;

45 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C1-C3, NH(alquilo C0-C3), fluoroalquilo C1-3, O-alquilo C0-C3, O-fluoroalquilo C1-3, N(alquilen C4-5), morfolinilo, N(alquilo C1-C3)<sub>2</sub>, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, y ciano;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C1-C3 y fluoroalquilo C1-3;

5 como una base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de una sal del mismo, un estereoisómero puro, una mezcla racémica, diastereomérica o escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos y/o la forma tautomérica correspondiente que resulta de una tautomerización ceto-enol;

10 con la condición de que el compuesto no sea ninguno de los siguientes:

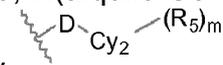


15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R1 es Me, A es NR2 u O, R6, R8 y R9 son H, R7 es H o metilo, el número entero "p" es 0 (cero) o el número entero "p" es 1 y R3 es alquilo C1-C3, y E es metileno o etileno.

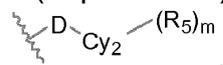
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es NR2 y R2 es H, el número entero "n" es 1 ó 2 y Cy1 es fenilo o piridilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que E es metileno, R3 es metilo y la estereoquímica del átomo de carbono en dicho metileno es "S", si se le da a A la prioridad más alta, a Cy1 la segunda prioridad más alta y al metilo grupo la prioridad más baja.

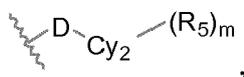
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el número entero "n" es 1 y R4 se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo, terc-butilo, halógeno, N(alquilo C0-3)2, en el que el alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, O-

30 alquilo C1-C3 y , en la que Cy2 se selecciona del grupo que consiste en un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros y un carbociclo no aromático C3-7.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el número entero "n" es 2 y al menos uno de los dos R4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, terc-butilo, ciano, halógeno, N(alquilo C0-3)2, en el que el

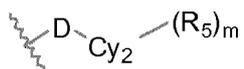
35 alquilo C0-3 puede ser igual o diferente, O-alquilo C1-C3, y , en la que Cy2 se selecciona del grupo que consiste en un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros y un carbociclo no aromático C3-7.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el número entero "n" es 1 y R4 es



5

o en la que el número entero "n" es 2 y un R4 es



10 y el otro R4 se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo C1-4, halógeno, ciano y -O-alquilo C0-C3.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que Cy2 es fenilo, piridilo, un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros o un carbociclo no aromático C3-7.

15

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que el número entero "m" es 0 (cero), o en el que el número entero "m" es 1, 2 ó 3, y en el que R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo C1-4 y O-alquilo C1-3.

20

10. Compuesto según la reivindicación 8 ó 9, en el que Cy2 es heterociclo no aromático de 6 miembros o un carbociclo no aromático de 5 ó 6 miembros, "m" es al menos 2, y dos R5, que están unidos al mismo átomo de carbono en dicho heterociclo no aromático de 6 miembros o dicho carbociclo no aromático de 5 ó 6 miembros, están conectados entre sí formando un anillo de espiro de 3, 4 ó 5 miembros, o dos R5, que son ambos un alquilo C1-3, están unidos en la posición 4 (la posición 1 que es el punto de unión a D) en dicho heterociclo no aromático de 6 miembros o dicho carbociclo no aromático de 6 miembros o a la posición 3 en dicho carbociclo no aromático de 5 miembros (la posición 1 que es el punto de unión a D).

30

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que D se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -C(O)NH-, -NHC(O)-, C(O), -OCH2-, -CH2O-, -NHSO2-, -O- y -SO2NH-.

35 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en  
2-metil-N-(2-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

2-metil-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

40 N-(4-terc-butylbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

2-metil-N-((2-feniltiazol-4-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)propil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

2-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

N-(4-benzoilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

45 2-metil-N-((3-fenilisoxazol-5-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

2-metil-N-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida

- N-(4-clorofenetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-clorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5 2-metil-N-((6-fenilpiridin-3-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(bifenil-4-ilmetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 10 N-(bifenil-3-ilmetil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-2-metil-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-metoxibencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 15 N-(3-bromobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-bromobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-fluorobencil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 20 2-metil-N-(4-(metiltio)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(1-(4-terc-butilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-N-(1-(4-terc-butilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (R)-N-(1-(4-terc-butilfenil)-2-hidroxietil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-isopropilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 25 2-metil-N-(3-(fenilcarbamoil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piridin-4-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piridin-3-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((4'-metoxibifenil-4-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 30 2-metil-N-(3-(piridin-3-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(3-(piridin-4-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((4'-metoxibifenil-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 35 (R)-2-metil-N-(1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-N-(1-(4-ciclohexenilfenil)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 40 N-(4-ciclohexenil-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-ciclohexilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((4-fenilfuran-2-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(4-metilfenilsulfonamido)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 45 N-(4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piridin-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-morfolino-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

- N-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-benzamido-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-  
 5 carboxamida  
 N-(4-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-ciclopentilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 (S)-2-metil-N-(4-(3-metilmorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 10 (R)-2-metil-N-(4-(3-metilmorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(2-metilpiperidin-1-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 15 N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(3-ciano-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(ciclopentiloxi)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 20 N-(3-fluoro-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-tiomorfolinobencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-  
 carboxamida  
 N-(4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 25 N-(3-fluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-  
 carboxamida  
 N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(1,1-dioxotiomorfolino)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 30 N-((6-terc-butilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-((5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(1-hidroxiciclohexil)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metoxi-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 35 2-(metilamino)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-amino-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-N-(1-(4-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)fenil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(1,2-diazaespiro[2.5]oct-1-en-6-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)bencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 40 2-metil-N-(4-(4-oxociclohexil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(1-(4'-metoxibifenil-4-il)etil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de 3-(trifluorometil)bencilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-fenilpiridin-3-il)metilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (5-fenilisoxazol-3-il)metilo  
 45 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (2-feniltiazol-4-il)metilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-terc-butilpiridin-3-il)metilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de bifenil-3-ilmetilo  
 2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de (6-ciclohexilpiridin-3-il)metilo  
 (S)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxilato de 1-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)etilo

- 2-metil-4-(piperidin-1-il)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 2-metil-4-oxo-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 4-metoxi-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butilbencil)-2,7-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5 N-(4-terc-butilbencil)-2,6-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butilbencil)-2,5-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 6-bromo-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 6-amino-N-(4-terc-butilbencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butilbencil)-6-yodo-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 10 N-(4-terc-butilbencil)-6-hidroxi-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butilbencil)-6-ciano-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butilbencil)-2,4-dimetil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5-metoxi-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 5-(dimetilamino)-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 15 2-metil-5-morfolino-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 6-cloro-2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((6-terc-butil-2-cloropiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((2-cloro-6-ciclopentilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-((6-terc-butil-2-metoxipiridin-3-il)metil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 20 N-(4-azido-3-yodobencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida  
 N-(4-terc-butil-2-hidroxibencil)-2-metil-1,8-naftiridin-3-carboxamida.

13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores o un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que  
 25 consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un  
 30 agonista  $\square$ 2, un anticolinérgico y/o un corticosteroide.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un compuesto de  
 35 fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, o una composición según la reivindicación 13 para su uso en terapia.  
 40

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un compuesto de  
 45 fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en 2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida y 2-metil-N-(2-(4-tiazolil)etil)-1,8-naftiridin-3-carboxamida, o una composición según la reivindicación 13 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o estado

**caracterizado por** broncoconstricción del aparato respiratorio, tal como una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis y displasia broncopulmonar, o para su uso en la prevención y/o el tratamiento de broncoconstricción.