

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 477**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2005** **E 05726489 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013** **EP 1720856**

54 Título: **Inhibidores de integrasa de VIH**

30 Prioridad:

11.02.2004 US 543670 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2013

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (50.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102 , US y
SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

JOHNS, BRIAN, ALVIN;
BOROS, ERIC, EUGENE;
KAWASUJI, TAKASHI;
KOBLE, CECILIA, S.;
KUROSE, NORIYUKI;
MURAI, HITOSHI;
SHERRILL, RONALD, GEORGE y
WEATHERHEAD, JASON, GORDON

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 433 477 T3

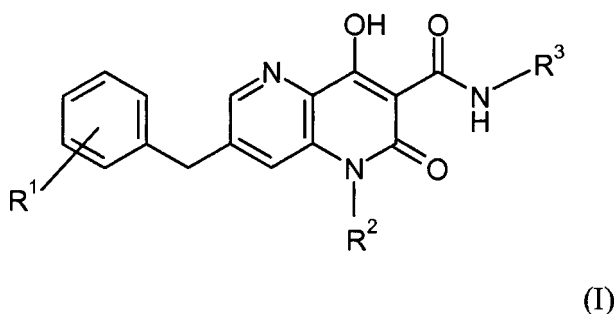
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Antecedentes de la invención

Una etapa necesaria para la replicación del VIH en las células T humanas es la inserción de la integrasa del ADN proviral, codificada por el virus, en el genoma de la célula huésped. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en un proceso que implica la unión de un complejo de nucleoproteína estable con secuencias de ADN viral, la escisión de dos nucleótidos del extremo 3' del ADN lineal proviral y el enlace covalente del extremo OH 3' cóncavo del ADN proviral a un corte escalonado hecho en el sitio diana del huésped. La síntesis de reparación del hueco resultante puede conseguirse por medio de enzimas celulares.

Sigue existiendo la necesidad de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar las enfermedades humanas. La integrasa de VIH es una diana atractiva para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos debido a su importante papel en las infecciones virales, particularmente en las infecciones por VIH. En el documento WO03/062204 se desvelan inhibidores de integrasa. Los compuestos de la presente invención muestran ventajas sobre otros inhibidores de integrasa desvelados anteriormente, por ejemplo, tienen mayor potencia, estabilidad metabólica, índice terapéutico aumentado u otras propiedades farmacéuticas.

La presente invención describe compuestos que son inhibidores de integrasa de VIH y que por lo tanto son útiles en la inhibición de la replicación del VIH, la prevención y/o el tratamiento de la infección por VIH y en el tratamiento del SIDA y/o ARC. La presente invención describe compuestos de la fórmula (I):



en la que:

R¹ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxi, CN, N(R^aR^b), alquilo C₁₋₈, cloalquilo C₃₋₇, halógeno y alcoxi C₁₋₈;

R² es seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, halógeno, CN, NO₂, OR^{aa}, N(R^{aa}R^b), S(O)_mR^a, SR^a, OS(O)_mR^a, S(O)_mOR^a, OS(O)_mOR^a, N(R^a)S(O)_mR^b, S(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b), OS(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mOR^b, C(O)R^a, OC(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^b, C(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O) N(R^aR^b), OC(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)OR^b, C(NR^aR^b)=N(R^a), N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a), C(SR^a)=N(R^b), C(OR^a)=N(R^b), N(R^a)C(SR^a)=N(R^b) y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a.

u opcionalmente, cuando R^c es cicloalquilo C₅₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo R² puede estar condensado con anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 5-7 miembros; R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, CN, N(R^cR^d), C(O)R^c, C(O)C(O)R^c, C(O)N(R^cR^d), C(O)C(O)N (R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, S(O)_mN(R^cR^d), alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇,

alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, CN, NO₂, OR^c, N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, OS(O)_mR^c, S(O)_mOR^c, OS(O)_mOR^c, N(R^c)S(O)_mR^d, S(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d), OS(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mOR^d, C(O)R^c, OC(O)R^c, C(O)OR^c, OC(O)OR^c, N(R^c)C(O)R^d, C(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)N(R^cR^d), OC(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)OR^d, C(NR^cR^d)=N(R^c), C(SR^c)=N(R^d), C(OR^c)=N(R^d) y heterociclo;

- 5 Opcionalmente, R^a y R^b pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo incluyendo N, O, C(R^cR^d), C(O), S(O)_m o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;
R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;
- 10 Opcionalmente, R^c y R^d pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, C(O) y S(O)_m o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;
R³ es hidrógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, N(R^aR^b) o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más
- 15 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, halógeno, oxo, CN, NO₂, OR^a, N(R^aR^b), S(O)_mR^a, SR^a, OS(O)_mR^a, S(O)_mOR^a, OS(O)_mOR^a, N(R^a)S(O)_mR^b, S(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b), OS(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mOR^b, C(O)R^a, OC(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^b, C(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)N(R^aR^b), OC(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)OR^b, C(NR^a)=N(R^b), C(SR^a)=N(R^b), C(OR^a)=N(R^b), N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a), N(R^a)C(SR^a)=N(R^b), N(R^a)C(OR^a)=N(R^b) y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a;
- 20 m es 1 o 2;
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que:

- (a) cuando R¹ y R² son los dos hidrógeno, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ sustituido con N(R^aR^b), en el que R^a y R^b son ambos alquilo C₁₋₈;
- 25 (b) cuando R¹ es halógeno y R² es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con C(O)R^a en el que R^a es alquilo C₁₋₈, o R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con S(O)_mR^a en el que R^a es alquilo C₁₋₈ y m es 2, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con OR^a en el que R^a es alquilo C₁₋₈; y

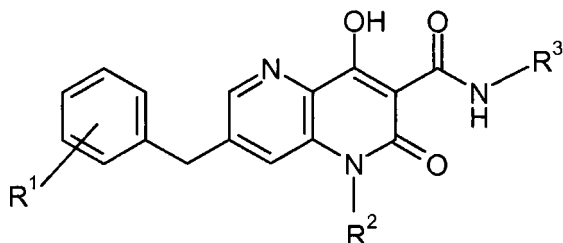
en los que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado compuesto de 3-6 carbonos en cualquier configuración químicamente estable;

- 30 el término "alquenilo" solo o junto con cualquier otro término, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono; el término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de configuración lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena; y
- 35 el término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I), útiles en el tratamiento o prevención de infecciones víricas, particularmente infecciones por VIH, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I) y procedimientos de preparación de los compuestos.

- 40 La presente invención presenta compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

- R¹ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxi, CN, N(R^aR^b), alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno y alcoxi C₁₋₈;
- 45 R² es seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo

5 C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, halógeno, CN, NO₂, OR^a, N(R^aR^b), S(O)_mR^a, SR^a, OS(O)_mR^a, S(O)_mOR^a, OS(O)_mOR^a, N(R^a)S(O)_mR^b, S(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b), OS(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mOR^b, C(O)R^a, OC(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^b, C(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)N(R^aR^b), OC(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)OR^b, C(NR^aR^b)=N(R^a), N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a), C(SR^a)=N(R^b), C(OR^a)=N(R^b), N(R^a)C(SR^a)=N(R^b) y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a; u opcionalmente, cuando R² es cicloalquilo C₅₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, cicloalqueno C₅₋₇, C₆₋₁₄ arilo o heterociclo R² puede estar condensado con anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 5-7 miembros;

10 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, CN, N(R^cR^d), C(O)R^c, C(O)C(O)R^c, C(O)N(R^cR^d), C(O)C(O)N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, S(O)_mN(R^cR^d), alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, CN, NO₂, OR^c, N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, OS(O)_mR^c, S(O)_mOR^c, OS(O)_mOR^c, N(R^c)S(O)_mR^d, S(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d), OS(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mOR^d, C(O)R^c, OC(O)R^c, C(O)OR^c, OC(O)OR^c, N(R^c)C(O)R^d, C(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)N(R^cR^d), OC(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)OR^d, C(NR^cR^d)=N(R^c)C(SR^c)=N(R^d), C(OR^c)=N(R^d) y heterociclo;

20 Opcionalmente, R^a y R^b pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, C(R^cR^d), C(O), S(O)_m, o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros; R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

25 Opcionalmente, R^c y R^d pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, C(O) y S(O)_m, o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;

30 R³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, N(R^aR^b), o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, halógeno, oxo, CN, NO₂, OR^a, N(R^aR^b), S(O)_mR^a, SR^a, OS(O)_mR^a, S(O)_mOR^a, OS(O)_mOR^a, N(R^a)S(O)_mR^b, S(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b), OS(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mOR^b, C(O)R^a, OC(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^b, C(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)N(R^aR^b), OC(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)OR^b, C(NR^a)=N(R^b), C(SR^a)=N(R^b), C(OR^a)=N(R^b), N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a), N(R^a)C(SR^a)=N(R^b), N(R^a)C(OR^a)=N(R^b), y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a; m es 1 o 2;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que:

35 (a) cuando R¹ y R² son los dos hidrógenos, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ sustituido con N(R^aR^b), en el que R^a y R^b son ambos alquilo C₁₋₈;
(b) cuando R¹ es halógeno y R² es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con C(O)R^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈ o R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con S(O)_mR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈ y m es 2, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con OR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈; y

40 en los que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado compuesto de 3-6 carbonos en cualquier configuración químicamente estable;
el término "alqueno" solo o junto con cualquier otro término, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono;
el término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de configuración lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena; y
45 el término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

El término "alquilo", solo o junto con cualquier otro término, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo, *n*-hexilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado compuesto de 3-6 carbonos en cualquier configuración químicamente estable. Los ejemplos de grupos carbocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

55 El término "alqueno", solo o junto con cualquier otro término, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, hexadienilo y similares.

El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de configuración lineal o ramificada con uno o más triples

enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un radical alquil éter, en el que el término "alquilo" se ha definido anteriormente. Los ejemplos de radicales alquil éter adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi y similares.

El término "arilo", solo o junto con cualquier otro término, se refiere a un resto aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, preferentemente de 6-14 átomos de carbono, y más preferentemente de 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique otra cosa, el término "arilo" también incluye cada isómero posicional posible de un radical hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenetilo y similares.

El término "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos de 8 a 11 miembros, estando cualquier de los mismos saturado, parcialmente saturado o insaturado, y que puede estar opcionalmente benzocondensado si es monocíclico. Cada heterociclo consiste en uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre puede estar opcionalmente oxidado, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluyendo cualquier grupo bicíclico, en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar acoplado en cualquier átomo de carbono o heteroátomo, con la condición cualquiera de las uniones de como resultado una estructura estable. Los heterociclos preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5-7 miembros y heterociclos bicíclicos de 8-10 miembros. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar acoplados en cualquier átomo en el anillo, tanto si es un heteroátomo como un átomo de carbono, con la condición de que dé como resultado una estructura químicamente estable. Se incluyen "heteroatómicos" o "heteroarilo" dentro de los heterociclos como se han definido anteriormente y se refiere generalmente a un heterociclo en el que el sistema de anillos es un radical de anillos aromático, monocíclico o policíclico que contiene de cinco a veinte átomos de carbono, preferentemente de cinco a diez átomos de carbono, en el que uno o más carbonos del anillo, preferentemente de uno a cuatro, están cada uno reemplazados por un heteroátomo, tal como N, O, S y P. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros y heteroarilos bicíclicos de 8-10 miembros. También se incluyen dentro del alcance del término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" es un grupo en el que un anillo que contiene un heteroátomo no aromático está condensado con uno o más anillos aromáticos, tales como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidro-quinolinilo, en el que el radical o punto de acoplamiento está en el anillo que contiene heteroátomo no aromático. A menos que se indique otra cosa, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" también incluye cada isómero posicional posible de un radical heterocíclico, tal como en 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, indazolinilo, perhidropiridazilo, piridazilo, piridilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazinilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoilo, tiamorfolinilsulfona, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furazanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, tiazolilo, tiadiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidrofurofuranilo y tetrahidropiranofuranilo.

Una combinación de sustituyentes o variables es permisible únicamente si dicha combinación da como resultado en un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o químicamente posible es uno en el que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S para cada uno de los centros asimétricos. Por tanto, se incluyen expresamente dentro del alcance de la invención racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas e diastereoisómeros individuales de los presentes compuestos. Aunque los compuestos específicos ilustrados en el presente documento pueden representarse en una configuración estereoquímica en particular, también se abarcan compuestos que tienen tanto la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado, como mezclas de los mismos.

Será evidente para un experto en la materia que determinados compuestos de la presente invención pueden existir

en formas tautoméricas alternativas. Todas estas formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquier tautómero pretende incluir el otro.

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en el tratamiento de una infección por virus, por ejemplo una infección por VIH, en un paciente, sea como monoterapia o en combinación con otros agentes. El término "tratar" como se utiliza en el presente documento se refiere al alivio de los síntomas de un trastorno particular en un paciente, o la mejoría de un parámetro verificable asociado con un trastorno particular y puede incluir la supresión de la reaparición de síntomas en un paciente asintomático tal como un paciente en el que la infección viral se ha vuelto latente. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para prevenir una infección por virus, por ejemplo una infección por VIH, o para prevenir la aparición de síntomas de una infección de este tipo en un paciente. Como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

La expresión "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto de la presente invención y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y es no tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del agente antiviral.

El término "tratamiento" como se utiliza en el presente documento se refiere al alivio de los síntomas de un trastorno particular en un paciente, o a la mejoría de un parámetro verificable asociado con un trastorno particular y puede incluir la supresión de la reaparición de los síntomas en un paciente asintomático tal como un paciente en el que la infección viral se ha vuelto latente. El tratamiento incluye la profilaxis, que se refiere a la prevención de una enfermedad o afección o la prevención de la aparición de los síntomas de una enfermedad o trastorno de este tipo, en un paciente. Como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un paciente, animal o una muestra biológica. La expresión "muestra biológica" como se utiliza en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuada para ensayos *in vitro*; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, la palabra "comprenden" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" se entenderá que implican la inclusión de un número entero o grupo de números enteros indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen los obtenidos a partir de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas, farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no sean en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales obtenidas a partir de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio, NW_4^+ (en el que W es alquilo C_{1-4}) y otras aminas. Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales o ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto, junto con un catión adecuado, tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (en el que W es un grupo alquilo C_{1-4}). Las sales preferidas incluyen sodio, calcio, potasio, magnesio, colina, meglumina, clorhidrato y amonio cuaternario.

Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse por un experto en la materia, siguiendo las enseñanzas de la memoria descriptiva unidas al conocimiento en la técnica, usando reactivos que se sintetizan fácilmente o están disponibles en el mercado.

Las sales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, tratamiento de un compuesto de la presente invención con una base o ácido adecuado, en un disolvente adecuado que producirá la sal correspondiente.

Se seleccionan independientemente ésteres de los compuestos de la presente invención entre los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto distinto de carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, *n*-propilo, *t*-butilo, o *n*-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por

ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres fosfonato y (5) ésteres mono-, di- o trifosfato. Los ésteres fosfato pueden esterificarse adicionalmente con, por ejemplo, un alcohol C₁₋₂₀ o derivado reactivo del mismo, o con un 2,3-diacil (C₆₋₂₄) glicerol.

- 5 En dichos ésteres, a menos que se indique otra cosa, cualquier resto alquilo presente contiene ventajosamente de 1 a 18 átomos de carbono, particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono. Cualquier resto cicloalquilo presente en dichos ésteres contiene ventajosamente de 3 a 6 átomos de carbono. Cualquier resto arilo presente en dichos ésteres comprende ventajosamente un grupo fenilo.

Los éteres de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación metilo, etilo, butilo y similares.

- 10 La presente invención presenta un compuesto de fórmula (I) en la que:

R¹ es hidrógeno o halógeno;
R² es

- 15 (a) hidrógeno;
(b) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, N(R^aR^b), C(O)R^a, C(O)N(R^aR^b) o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a; o
(c) aralquilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con S(O)_mR^a o R^a; en el que m es 2;

R³ es

- 20 (a) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, SR^a, C(O)N(R^aR^b), NR^aC(O)R^b o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a;
(b) cicloalquilo C₃₋₇;
(c) haloalquilo C₁₋₈;
(d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
(e) N(R^aR^b);

- 25 en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, OR^c, SR^c, alquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, CN, NO₂, OR^c, N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, OS(O)_mR^c, S(O)_mOR^c, OS(O)_mOR^c, N(R^c)S(O)_mR^d, S(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d), OS(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mOR^d, C(O)R^c, OC(O)R^c, C(O)OR^c, OC(O)OR^c, N(R^c)C(O)R^d, C(O)N(R^cR^d), N(R^c) (O) N (R^cR^d), OC(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)OR^d, C(NR^cR^d)=N(R^c), C(SR^c)=N(R^d), C(OR^c)=N(R^d) y heterociclo; en los que R^c es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

- 30 R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

- 35 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que

- (a) cuando R¹ y R² son los dos hidrógenos, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ sustituido con N(R^aR^b), en el que R^a y R^b son ambos alquilo C₁₋₈;
(b) cuando R¹ es halógeno y R² es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con C(O)R^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈, sustituido con OR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈.

- 40 La presente invención presenta un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es hidrógeno o halógeno;
R² es

- 45 (a) hidrógeno;
(b) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, N(R^aR^b), C(O)R^a, C(O)N(R^aR^b) o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a; o
(c) aralquilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con S(O)_mR^a o R^a; en la que m es 2;

R³ es

- 50 (a) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, SR^a, C(O)N(R^aR^b), NR^aC(O)R^b, o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a;
(b) cicloalquilo C₃₋₇;
(c) haloalquilo C₁₋₈;
(d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
(e) N(R^aR^b);

en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, C(O)R^c, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con

OR^c, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;
 en los que R^c es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₄;
 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que

- 5 (a) cuando R¹ y R² son los dos hidrógeno, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ sustituido con N(R^aR^b), en el que R^a y R^b son ambos alquilo C₁₋₈;
 (b) cuando R¹ es halógeno y R² es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con C(O)R^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con OR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈.

La presente invención presenta además un compuesto de fórmula (I) en la que
 R¹ es hidrógeno o halógeno;
 10 R² es

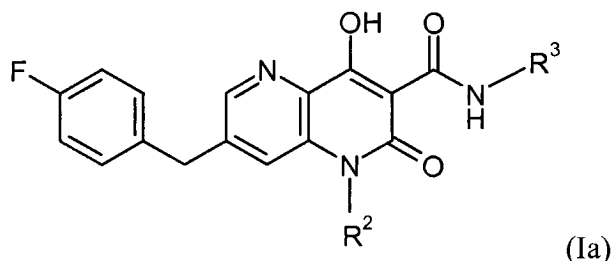
- (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, C(O)R^a en el que R^a es heterociclo, o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
 (c) aralquilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con S(O)_mR^a en el que R^a es alquilo C₁₋₈ y m es 2;

15 R³ es

- (a) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, SR^a, C(O)N(R^aR^b), NR^aC(O)R^b o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a; en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, C(O)R^c, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con OR^c, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;
 20 (b) cicloalquilo C₃₋₇;
 (c) haloalquilo C₁₋₈;
 (d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
 (e) N(R^aR^b) en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, C(O)R^c, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con OR^c, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

en los que R^c es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₄;
 25 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención presenta un compuesto de fórmula (Ia)



en la que:

- 30 R² está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, halógeno, CN, NO₂, OR^a, N(R^aR^b), S(O)_mR^a, SR^a, OS(O)_mR^a, S(O)_mOR^a, OS(O)_mOR^a, N(R^a)S(O)_mR^b, S(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b), OS(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mOR^b, C(O)R^a, OC(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^b, C(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)N(R^aR^b), OC(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)OR^b, C(NR^aR^b)=N(R^a), N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a), C(SR^a)=N(R^b), C(OR^a)=N(R^b), N(R^a)C(SR^a)=N(R^b) y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a;
 35 u opcionalmente, cuando R² es cicloalquilo C₅₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, cicloalqueno C₅₋₇, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo, R² puede estar condesado con anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 5-7 miembros;

- 40 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, CN, N(R^cR^d), C(O)R^c, C(O)C(O)R^c, C(O)N(R^cR^d), C(O)C(O)N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, S(O)_mN(R^cR^d), alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, CN, NO₂, OR^c, N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, OS(O)_mR^c, S(O)_mOR^c, OS(O)_mOR^c, N(R^c)S(O)_mR^d, S(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_m(R^cR^d), OS(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mOR^d, C(O)R^c, OC(O)R^c, C(O)OR^c, OC(O)OR^c, N(R^c)C(O)R^d, C(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)N(R^cR^d), OC(O) N(R^cR^d), N(R^c)C(O)OR^d, C(NR^cR^d)=N(R^c), C(SR^c)=N(R^d), C(OR^c)=N(R^d) y heterociclo;
- 45

Opcionalmente, R^a y R^b pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o

heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, C(R^cR^d), C(O), S(O)_m o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;

R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

- 5 Opcionalmente, R^c y R^d pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, C(O) y S(O)_m o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;

R³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, N(R^aR^b) o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más

- 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, halógeno, oxo, CN, NO₂, OR^a, N(R^aR^b), S(O)_mR^a, SR^a, OS(O)_mR^a, S(O)_mOR^a, OS(O)_mOR^a, N(R^a)S(O)_mR^b, S(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b), OS(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mOR^b, C(O)R^a, OC(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^b, C(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)N(R^aR^b), OC(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)OR^b, C(NR^a)=N(R^b), C(SR^a)=N(R^b), C(OR^a)=N(R^b), N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a), N(R^a)C(SR^a)=N(R^b), N(R^a)C(OR^a)=N(R^b) y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a;

15 m es 1 o 2;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que:

cuando R¹ es halógeno y R² es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con C(O)R^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈, o R² es alquilo C₁₋₈, sustituido con S(O)_mR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈ y m es 2, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con OR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈.

20

La presente invención presenta un compuesto de fórmula (Ia), en la que:

R² es

(a) hidrógeno;

(b) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, N(R^aR^b), C(O)R^a, C(O)N(R^aR^b) o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a; o

25

(c) aralquilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con S(O)_mR^a o R^a; en la que m es 2;

R³ es

(a) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, SR^a, C(O)N(R^aR^b), NR^aC(O)R^b o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a;

30

(b) cicloalquilo C₃₋₇;

(c) haloalquilo C₁₋₈;

(d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o

(e) N(R^aR^b);

en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, OR^c, SR^c, alquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, CN, NO₂, OR^c, N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, OS(O)_mR^c, S(O)_mOR^c, OS(O)_mOR^c, N(R^c)S(O)_mR^d, S(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d), OS(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mOR^d, C(O)R^c, OC(O)R^c, C(O)OR^c, OC(O)OR^c, N(R^c)C(O)R^d, C(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)N(R^cR^d), OC(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)OR^d, C(NR^cR^d)=N(R^c), C(SR^c)=N(R^d), C(OR^c)=N(R^d) y heterociclo; en el que R^c es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

35

R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que

45

cuando R¹ es halógeno y R² es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con C(O)R^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈, sustituido con OR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈.

La presente invención presenta un compuesto de fórmula (Ia), en la que:

R² es

(a) hidrógeno;

(b) alquil C₁₋₈ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, N(R^aR^b), C(O)R^a, C(O)N(R^aR^b) o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a; o

50

(c) aralquilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con S(O)_mR^a o R^a; en el que m es 2;

R³ es

(a) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, SR^a, C(O)N(R^aR^b),

55

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ;

(b) cicloalquilo C_{3-7} ;

(c) haloalquilo C_{1-8} ;

(d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o

(e) $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$;

en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO_2 , OR^c , $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OR^c , arilo C_{6-14} o heterociclo;

en los que R^c es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o arilo C_{6-14} ;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que

cuando R^1 es halógeno y R^2 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, en el que R^a es alquilo C_{1-8} , entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con OR^a , en el que R^a es alquilo C_{1-8} .

La presente invención presenta además un compuesto de fórmula (Ia), en la que:

R^2 es

(a) hidrógeno;

(b) alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, en el que R^a es heterociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o

(c) aralquilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$, en el que R^a es alquilo C_{1-8} y m es 2;

R^3 es

(a) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ; en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO_2 , OR^c , $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OR^c , arilo C_{6-14} o heterociclo;

(b) cicloalquilo C_{3-7} ;

(c) haloalquilo C_{1-8} ;

(d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o

(e) $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO_2 , OR^c , $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OR^c , arilo C_{6-14} o heterociclo;

en los que R^c es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o arilo C_{6-14} ;

o una derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también presenta un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, en el que R^1 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, CN , $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno y alcoxi C_{1-8} ; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La presente invención también presenta un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, en el que R^1 es halógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también presenta un compuesto de fórmula (Ia) como se ha descrito anteriormente, en el que R^2 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, en el que R^a y R^b son hidrógeno o alquilo C_{1-8} y R^3 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OR^a , en el que OR^a es hidrógeno o alquilo C_{1-8} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención presenta un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-*N*-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;

7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo;

7-Bencil-*N*,4-dihidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;

N-Ciclopropil-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-morfolin-4-ilet)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;

7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

4-Hidroxi-*N*-(2-metilpropil)-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Cicloheptil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

4-Hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

- 4-Hidroxi-2-oxo-*N*-(2-feniletíl)-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 4-Hidroxi-2-oxo-*N*-(1-feniletíl)-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 5 *N*-(2-Furanilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-Ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 4-Hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-*N*-(2-tienilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-Ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-Ciclobutil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 10 7-[(4-Fluorofenil)metil]-*N*-(2-furanilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 (±)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(tetrahydro-2-furilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 15 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(4-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-*N*-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 20 7-[(5-Fluoro-2-piridinil)metil]-4-hidroxi-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;
 25 Bencil-*N*-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-*N*-ciclopropil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-*N*-ciclobutil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-*N*-(2-furilmetil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 30 7-Bencil-4-hidroxi-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;
 7-Bencil-*N*-ciclopropil-4-hidroxi-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 35 carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;
 40 7-Bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-*N*-ciclobutil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;
 7-Bencil-*N*-ciclobutil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 45 7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;
 7-Bencil-*N*-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 50 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-*N*-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 55 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-*N*-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 4-Hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo;
 60 *N*-(2-Furanilmetil)-4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 4-Hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-Ciclobutil-4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[(4-Aminofenil)metil]-*N*-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención presenta un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 N-Ciclopropil-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 5 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-morfolin-4-ilet)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 4-Hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 10 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(5-Fluoro-2-piridinil)metil]-4-hidroxi-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 15 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 20 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también presenta un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 25 Sal sódica de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato
 sódico;
 30 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-(metiloxi)etil)amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;
 35 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-[(2R)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[(2R)-2-hidroxipropil]amino]carbonil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;
 40 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(2-Amino-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 45 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;
 N-[(2R)-2,3-Dihidroxipropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 50 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-3-[(2-(metiloxi)etil)amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;
 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 55 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también presenta un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 60 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

- 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 5 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-[2-(Etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 10 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 (±)-1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 15 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-*N*-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 20 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-*N*-[2-[(1-metiletil)sulfonil]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-[(Dimetilamino)carbonil](metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 25 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1,3-tiazolidin-3-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 30 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 35 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxibutil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil]-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 40 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1*H*-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1*H*-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 45 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- La presente invención también presenta un compuesto seleccionado entre 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida; 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, sal sódica de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.
- La presente invención presenta un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los números de ejemplos 2, 9, 10, 12, 17, 28, 36, 37, 45, 49, 50, 54, 62, 64, 83, 84, 85, 86, 89, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 237 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La presente invención presenta un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los números de ejemplo 73, 114, 116, 122, 125, 145, 146, 148, 149, 153, 154, 155, 156, 162, 168, 169, 170, 173, 180, 185, 186, 188, 189, 190, 203, 206, 208, 209, 210, 227, 231, 234, 237, 245, 253, 260, 261, 262, 279, 292, 296, 297, 301, 302, 310, 327, 339, 340, 343, 359, 360, 363, 366, 367, 377, 380, 381, 382, 383, 394, 408, 409, 410, 411, 428, 429, 431, 434, 463, 465, 471, 472, 473, 476, 477, 484, 495, 515, 516, 519, 521, 522, 524, 525, 528, 535, 548, 549, 554, 557, 564, 566, 568, 569, 574, 576, 577, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 588, 589, 591, 593, 595, 596, 598, 599, 601, 602, 603, 604, 624, 626, 627, 628, 629, 631, 633, 634, 636,

637, 638, 642, 646, 657, 660, 662, 663, 665, 669, 671, 673, 674, 677, 680, 681, 684, 688, 690, 691, 693, 694, 696, 697 y 698, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención presenta además un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los números de ejemplo 12, 36, 37, 49, 84, 89, 91, 93, 95, 96, 101, 237 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de integrasa. Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH, en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con compuestos de fórmula (I) o (Ia) o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH, en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento o la profilaxis de las infecciones por VIH y las afecciones asociadas. La referencia en el presente documento a tratamiento se extiende a profilaxis así como al tratamiento de infecciones establecidas, síntomas y afecciones clínicas asociadas tales como el complejo relacionado con el SIDA (ARC), sarcoma de Kaposi y demencia por SIDA.

Los compuestos de la presente invención muestran ventajas sobre los inhibidores de integrasa desvelados anteriormente, por ejemplo, potencia aumentada, estabilidad metabólica, índice terapéutico aumentado u otras propiedades farmacéuticas.

- 20 De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o las sales de los mismos pueden formularse en composiciones. En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para tratar o prevenir una infección viral, por ejemplo una infección por VIH, en una muestra biológica o en un paciente. En otra realización, los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos, que comprenden una cantidad de un compuesto de la presente
- 25 novedad eficaz para inhibir la replicación viral o para tratar o prevenir una infección viral o enfermedad o trastorno, por ejemplo una infección por VIH y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, pueden formularse para su administración a un paciente, por ejemplo, para administración oral.

- 30 La presente invención describe los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en terapia médica, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH y afecciones asociadas. Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para el tratamiento de SIDA y los afecciones clínicas relacionadas tales como el complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (LGP), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica, afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA tales como el complejo de demencia por SIDA, esclerosis múltiple o paraparesia tropical, afecciones positivas a anticuerpos anti-VIH y positivas a VIH, incluyendo tales trastornos en pacientes asintomáticos.

- 35 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección viral en un paciente infectado, por ejemplo, un mamífero incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. De acuerdo con un aspecto de la invención, la infección viral es una infección retroviral, en particular una infección por VIH.

La presente invención incluye además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la preparación de un medicamento para su administración a un sujeto para el tratamiento de una infección viral, en particular una infección por VIH.

- 45 Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar en terapia adyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH o de síntomas o efectos asociados al VIH, por ejemplo el sarcoma de Kaposi.

- La presente invención además proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección clínica en un paciente, por ejemplo, un mamífero incluyendo un ser humano, afección clínica que incluye las que se han descrito anteriormente en el presente documento, que comprende tratar dicho paciente con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. La presente invención también incluye compuestos para su
- 50 uso en el tratamiento o profilaxis de cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente.

- En el presente documento se hace referencia al tratamiento que se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones, trastornos e infecciones establecidos, síntomas de los mismos y asociados. Los compuestos anteriores de acuerdo con la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o afecciones anteriores. Las
- 55 terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente farmacéuticamente activo. El principio o principios activos y los agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar simultáneamente (es

decir, concurrentemente), sea en la misma composición o en composiciones farmacéuticas distintas o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del principio o principios activos y el agente o los agentes farmacéuticamente activos y los momentos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

- 5 Los ejemplos de tales agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, agentes que son eficaces para el tratamiento de infecciones virales o afecciones asociadas. Entre estos agentes están (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-[2,3-bis(hidroximetil) ciclobutil] guanina [(-) BHCG, SQ-34514, lobucavir]; 9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hidroximetil)2-oxetanosil]adenina (oxetanocin-G); nucleósidos acíclicos, por ejemplo aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir y penciclovir; fosfonatos de nucleósidos acíclicos, por ejemplo (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil) citosina (HPMPC), ácido [[[(2-(6-amino-9H-purin-9-il)etoxi]metil]fosfiniliden]bis(oximetileno)-2,2-dimetilpropanoico (bis-POM
- 10 PMEA, adefovir dipivoxil), ácido [[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico (tenofovir) y bis-(isopropoxycarboniloximetil)éster del ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico (bis-POC-PMPA); inhibidores de ribonucleótido reductasa, por ejemplo 2-acetilpiridina 5-[(2-cloroanilil) tiocarbonil] tiocarbonohidrazona e hidroxiiurea; inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, por ejemplo 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT, zidovudina), 2',3'-didesoxiciditidina (ddC, zalcitabina), 2',3'-didesoxiadenosina, 2',3'-didesoxiinosina (ddI, didanosina), 2',3'-dideshidrotimidina (d4T, estavudina), (-)-beta-D-2,6-diaminopurina dioxolano (DAPD), 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina-5'-H-fosfonato (fosfonovir), 2'-desoxi-5-yodo-uridina (idoxuridina), (-)-*cis*-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatolano 5-il)-citosina (lamivudina), *cis*-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il)-5-fluorocitosina (FTC), 3'-desoxi-3'-fluorotimidina, 5-cloro-2',3'-didesoxi-3'-fluorouridina, (-)-*cis*-4-[2-amino-6-(ciclo-propilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopentano-1-metanol (abacavir), 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina (H2G), ABT-606 (2HM-H2G) y ribavirina; inhibidores de la proteasa, por ejemplo indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, fosamprenavir, (R)-*N*-*terc*-butil-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-*N*-[(R)-2-*N*-(isoquinolin-5-iloxiacetil)amino-3-metiltio-propanoil] amino-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil- 1,3-tiazolidin-4-carboxamida (KNI-272), 4R-(4alfa, 5alfa, 6beta)-1,3-bis[(3-aminofenil)metil]hexahidro-5,6-dihidroxi-4,7-bis(fenilmetil)-2H-1,3-diazepin-2-ona dimetanosulfonato (mozenavir), 3-
- 25 [1-[3-[2-(5-trifluorometilpiridinil)-sulfonilamino]fenil]propil]-4-hidroxi-6alfa-fenetil-6beta-propil-5,6-dihidro-2-pirazona (tipranavir), *N*'-[2(S)-Hidroxi-3(S)-[*N*-(metoxicarbonil)-1-*terc*-leucilamino]-4-fenilbutil-*N*^{alfa}-(metoxicarbonil)-*N*'-[4-(2-piridil)benzil]-*L*-*terc*-leucilhidrazida (BMS-232632), 3-(2(S)-Hidroxi-3(S)-[3-hidroxi-2-metilbenzamido]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-*N*-(2-metilbenzil)tiazolidin-4(R)-carboxamida (AG-1776), *N*-(2(R)-hidroxi-1 (S)-indanil)-2(R)-fenil-metil-4(S)-hidroxi-5-(1-(1-(4-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-*N*'-(*terc*-butil carboxamido)piperazinil) pentanamida (MK-944A); interferones tales como interferón α ; inhibidores de la excreción renal tales como probenecid; inhibidores del transporte de nucleósidos tales como dipiridamol, pentoxifilina, *N*-acetilcisteína (NAC), Procisteína, tricosantina- α , ácido fosfonofórmico; así como inmunomoduladores tales como interleucina II o la timosina, factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos, eritropoyetina, CD4 soluble y derivados modificados genéticamente de los mismos, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), por ejemplo nevirapina (BI-RG-587), alfa-
- 35 ((2-acetil-5-metilfenil)amino)-2,6-dicloro-benzenacetamida (lovirida), monometansulfonato de 1-[3-(isopropil amino)-2-piridil]-4-[5-(metansulfonamida)-1H-indol-2-ilcarbonil] piperazina (delavirdina), (10R, 11S, 12S)-12-Hidroxi-6, 6, 10, 11-tetrametil-4-propil- 11,12-dihidro-2H, 6H, 10H-benzo(1, 2-b:3,4-b':5, 6-b'')tripiran-2-ona ((+) calanolida A), (4S)-6-Cloro-4-[1E]-ciclopropil etenil)-3,4- dihidro-4-(trifluorometil)-2(1H)-quinazolinona (DPC-083), (S)-6-cloro-4-(ciclopropil etenil)-1,4- dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (efavirenz, DMP 266), 1-(etoxi metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)- 2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (MKC-442) y 5-(3,5-dicloro fenil)tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H imidazol-2-ilmetil carbamato (capravirina); antagonistas de la glucoproteína 120, por ejemplo PRO-2000, PRO-542 y la 1,4-bis[3-[(2,4-diclorofenil) carbonil amino]-2-oxo-5,8-disodiosulfanil]naftalil-2,5-dimetoxifenil-1, 4-dihidrazona (FP-21399); antagonistas de citoquinas, por ejemplo, reticulosa (Producto-R), 1,1'-azobis-formamida (ADA), 1,11-(1,4-fenilenbis(metilen)) octahidrocloruro de bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano (AMD-3100); inhibidores de integrasa; e inhibidores de fusión, por ejemplo T-20 y T-1249.

La presente invención incluye además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la preparación de un medicamento para administración simultánea o secuencial con al menos otro agente terapéutico, tales como los que se han definido anteriormente.

- 50 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con un agente que se sabe que inhibe o reduce el metabolismo de compuestos, por ejemplo ritonavir. En consecuencia, la presente invención describe compuestos para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad como se ha descrito anteriormente en el presente documento, por medio de la administración de un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor metabólico. Tal combinación se puede administrar simultánea o secuencialmente.

- 55 En general, una dosis adecuada para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente estará en el intervalo de 0,01 a 250 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un ser humano) por día, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día y más preferentemente en el intervalo de 0,5 a 30 mg por kilogramo de peso corporal por día y particularmente en el intervalo de 1,0 a 20 mg por kilogramo de peso corporal por día. A menos que se indique de otra manera, todos los pesos de los principios activos se calculan como el compuesto parental de fórmula (I) o (Ia); para sales o ésteres de los mismos, todos los pesos se aumentarán proporcionalmente. La dosis deseada se puede presentar como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. En algunos casos la dosis deseada se puede dar en días alternos. Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosificación unitarias, que contienen
- 60

de 10 a 1.000 mg o de 50 a 500 mg, preferentemente de 20 a 500 mg y más preferentemente de 50 a 400 mg del principio activo por forma de dosificación unitaria.

5 Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible que se presente como una composición farmacéutica. Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un principio activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables del mismo y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cada vehículo tiene que ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y no dañino para el paciente.

10 Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, e intravítrea). Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Tales procedimientos representan una característica adicional de la presente invención e incluyen la etapa de asociar los principios activos con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan por la asociación íntima e uniforme del principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, se da forma al producto.

15 La presente invención incluye además una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente en la que un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente terapéutico se presentan por separado el uno del otro como un kit de partes.

20 Las composiciones adecuadas para administración transdérmica se pueden presentar en forma de parches individuales adaptados para permanecer en íntimo contacto con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Tales parches contienen adecuadamente el principio activo 1) en una solución acuosa, opcionalmente tamponada o 2) disuelto y/o disperso en un adhesivo o 3) disperso en un polímero. Una concentración adecuada del principio activo es aproximadamente del 1% al 25%, preferentemente aproximadamente del 3% al 15%. Como una posibilidad particular, el principio activo puede administrarse desde el parche por electrotransporte o iontoforesis como se describe de forma general en Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para su administración oral se pueden presentar como unidades individuales tales como cápsulas, comprimidos encapsulados, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada de los principios activos; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite-en-agua o una emulsión líquida de agua-en-aceite. El principio activo se puede presentar también en forma de bolo, electuario o pasta.

30 Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar por compresión de los principios activos en una máquina adecuada en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa), un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada) un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos opcionalmente pueden estar revestidos o ranurados y se pueden formular de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada de los principios activos que contienen utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos se pueden proporcionar opcionalmente con un revestimiento entérico, para que se produzca la liberación en partes del intestino y no en el estómago.

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden los principios activos en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y elíxires bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverización. Las composiciones farmacéuticas pueden contener además del principio activo vehículos tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

45 Las composiciones farmacéuticas para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con un vehículo adecuado que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato y otros materiales que se usan comúnmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando la combinación activa con el vehículo o vehículos ablandados o fundidos seguido por enfriamiento y conformación en moldes.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles isotónicas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la composición farmacéutica isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes; y liposomas u otros

sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a los componentes de la sangre o a uno o más órganos. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en envases sellados de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas o viales y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelación (liofilizadas) que simplemente requerirán la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada y, se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

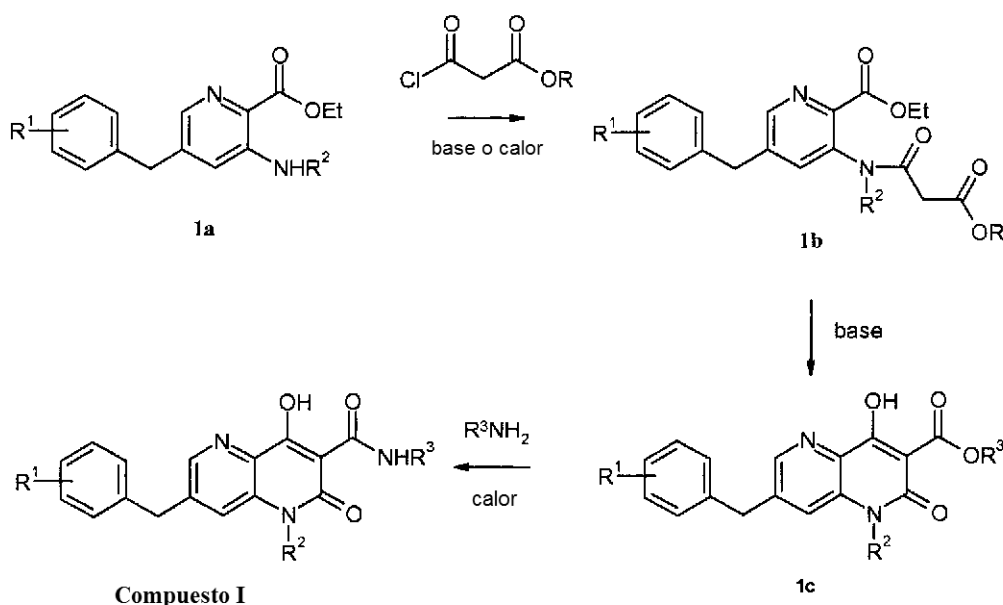
Las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria incluyen las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria de los principios activos, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de los mismos.

Se ha de comprender que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica tomando en consideración el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo, las que son adecuadas para administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como edulcorantes, espesantes y agentes saporíferos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones del mismo usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos sintéticos convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas para los expertos en la materia.

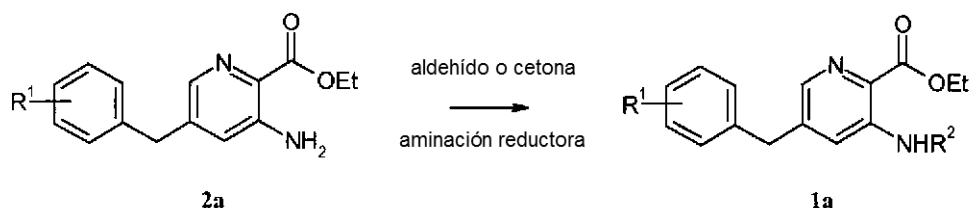
Los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente por los procedimientos indicados en los Esquemas 1-9 o por procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) como se ha definido anteriormente pueden prepararse tratando compuestos, tales como 1c con aminas (R^3NH_2). Estos y otros procedimientos para la conversión de ésteres carboxílicos y derivados de ácido en amidas los bien conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplos, véase: March, J., Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición; John Wiley & Sons, 1992, pp 419-424. Compuestos, tales como 1c, se preparan tratando derivados de 3-oxopropanoilo 1b con una base (por ejemplo, NaOMe o NaOEt) en disolventes próticos, tales como MeOH o EtOH. Pueden prepararse derivados de oxopropanoilo 1b haciendo reaccionar las aminas 1a con derivados de cloruro de malonilo en presencia de base. Como alternativa, los compuestos 1b se preparan calentando una solución de la amina 1a con unos de derivados de cloruro de malonilo en un disolvente no prótico.

ESQUEMA 1



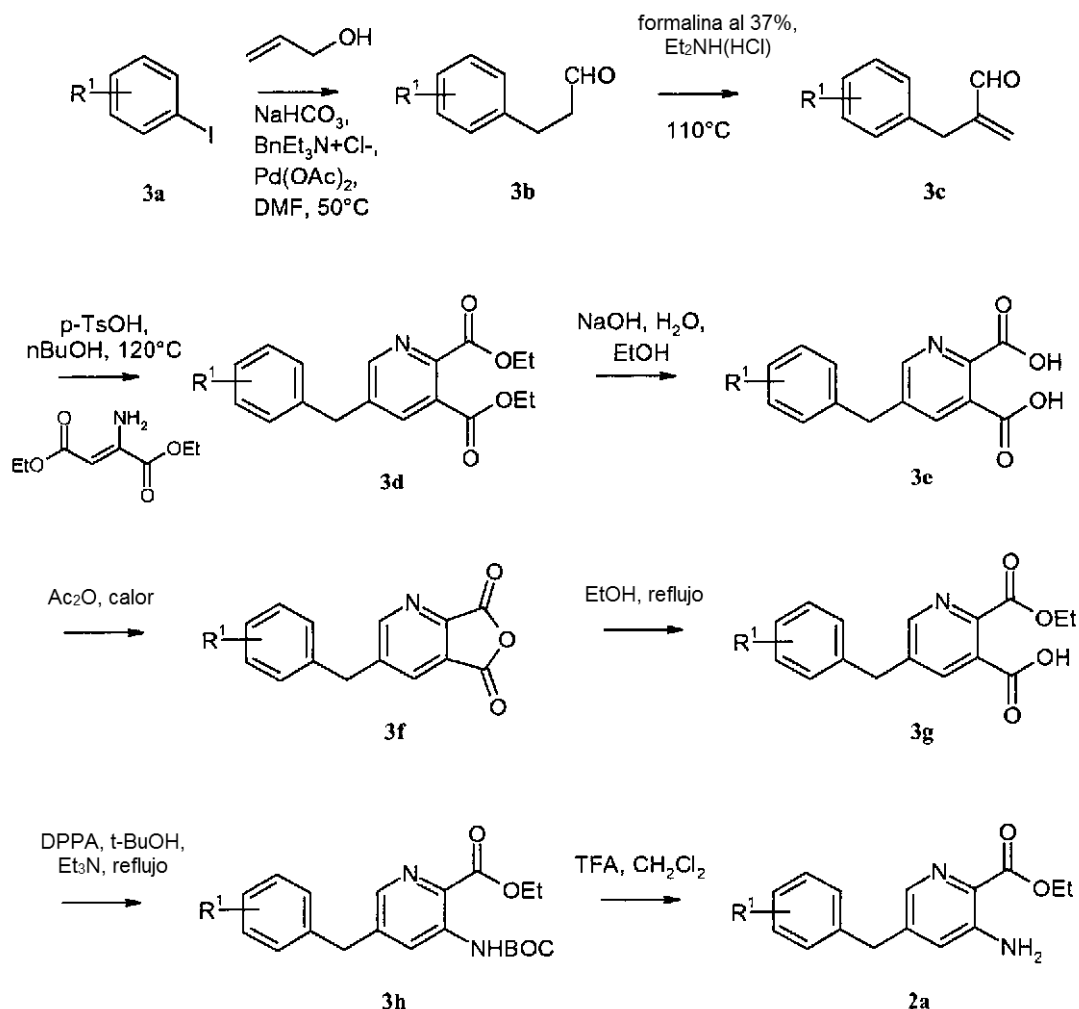
Las aminas 1a pueden prepararse por aminación reductora de las aminas 2a con aldehídos y cetonas como se indica en el Esquema 2. Para ejemplos de reacciones de aminación reductora, véase: March, J., Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición; John Wiley & Sons, 1992, pp 898-900.

ESQUEMA 2



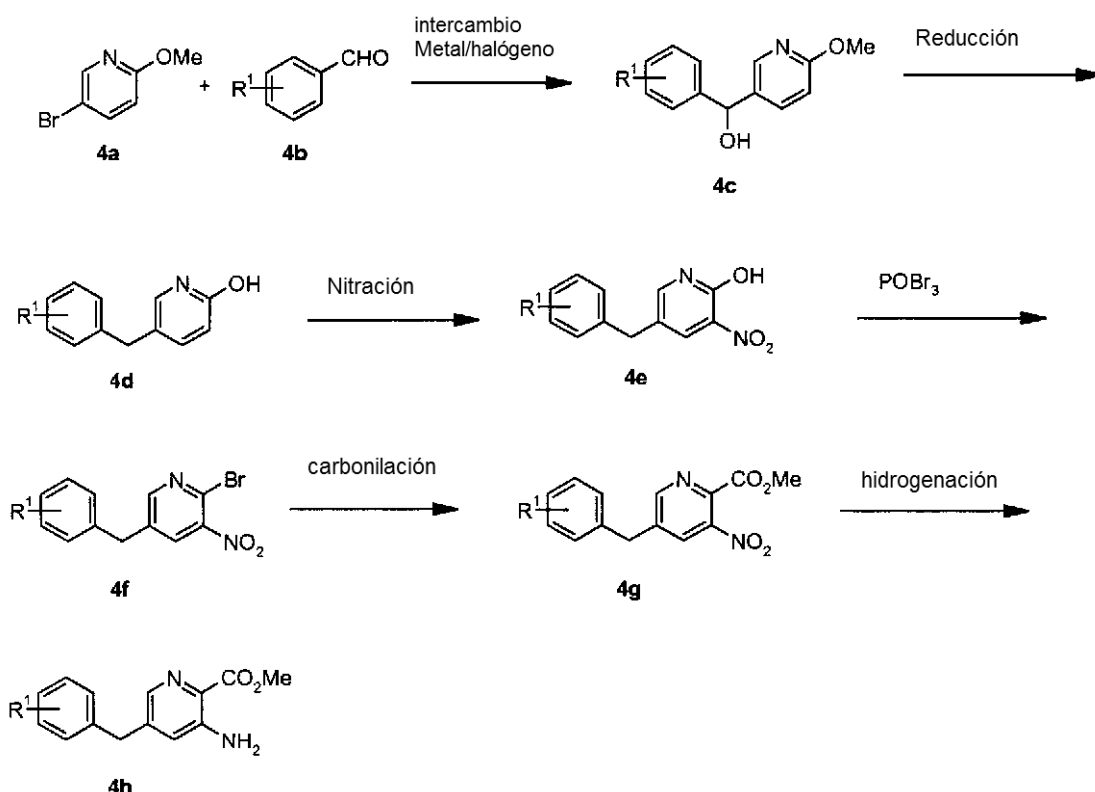
Las aminas 2a se preparan fácilmente por los procedimientos indicados en el Esquema 3. La reacción de Heck de los yoduros de arilo 3a con alil alcohol genera los 3-arylpropanales 3b. Para ejemplos de reacciones de Heck en la preparación de 3b, véase: March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición; John Wiley & Sons, 1992, pp 717-718. El tratamiento de 3b con formaldehído en presencia de clorhidrato de dietilamina proporciona los 2-bencilpropanales necesarios 3c. La reacción de 3c con 2-aminofumarato de dietilo proporciona un dietil éster de piridina 3d que puede hidrolizarse en condiciones básicas (por ejemplo, NaOH) para dar el ácido piridin dicarboxílico correspondiente 3e. Para síntesis de 2-aminofumarato de dietilo, véase: Isobe, K.; Mohiri, C.; Sano, H.; Mohri, K.; Enomoto, H., *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 37, 1989, pp 3236-3238. El tratamiento de 3e con anhídrido acético produce el anhídrido cíclico correspondiente 3f que se trata con EtOH a reflujo para generar el monoéster de ácido piridin carboxílico 3g. El reordenamiento de Curtius de 3g en presencia de t-BuOH produce el derivado de 3-aminopiridina protegido con BOC 3h que puede desprotegerse con TFA para proporcionar el compuesto de 3-aminopiridina deseado 2a. Para un ejemplo de un reordenamiento de Curtius de este tipo, véase: Feiser, M., *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 11; John Wiley & Sons, 1984, p 222.

ESQUEMA 3



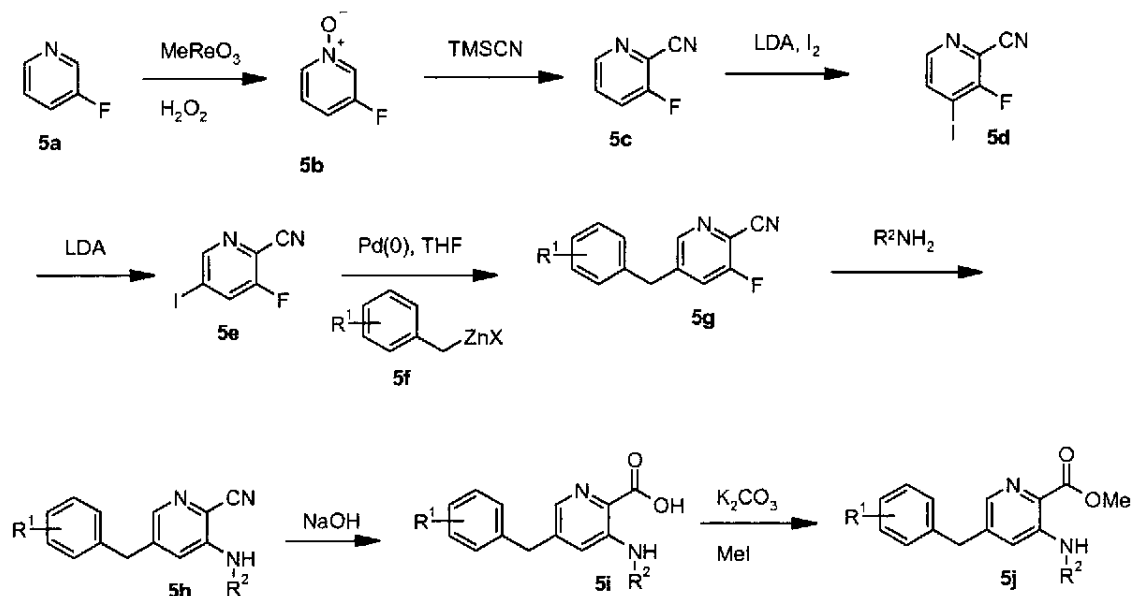
Una síntesis particularmente útil de un compuesto similar a 1 a (4h) se muestra en el Esquema 4. Pueden metalarse piridinas disustituidas, tales como 4a y hacerse reaccionar con electrófilos, tales como aldehídos. Las condiciones para metalación pueden incluir a modo de ejemplo, tratar un bromuro de heteroarilo, tal como 4a con reactivos alquil-litio o magnesio en el caso de formación de intermedios de Grignard. Después, las especies reactivas metaladas pueden exponerse a un benzaldehído opcionalmente sustituido (4b) a temperatura baja para formar un diaril carbinol, tal como 4c. Las condiciones de reacción específicas, tales como temperatura y disolvente pueden afectar a los resultados de este tipo de reacción. Un disolvente particularmente útil para este tipo de procedimiento químico es metil *tert*-butil éter (MTBE). La condición de baja temperatura, implica que la temperatura de la reacción de -78 °C a temperatura ambiente, a modo de ejemplo. El alcohol bencílico resultante puede convertirse en el derivado de diarilmetano correspondiente 4d a modo de reducción. Típicamente, las condiciones para la reducción de un alcohol, tal como 4c implican hidrogenación catalítica o condiciones de reducción de hidruro. Típicamente, las condiciones de hidrogenación catalítica pueden implicar el uso de Pd/C en un disolvente alcohólico o acetato de etilo, por ejemplo. Un protocolo de reducción particularmente útil, bien conocido para los expertos en la materia, para la reducción de alcoholes bencílicos implica el tratamiento de 4c con trietilsilano en ácido trifluoroacético. De forma análoga, también pueden usarse trietilsilano y un ácido de Lewis, tal como éterato trifluoruro de boro y similares, en un disolvente inerte, opcionalmente, con calentamiento. El éter metílico 4c también es capaz de retirarse para producir el resto 2-hidroxipiridina en el mismo recipiente que la transformación de reducción. En casos en los que el éter metílico no se escinde lo suficiente, pueden usarse condiciones ácidas para desbloquear el fenol. Típicamente, estas condiciones incluyen un ácido fuerte, tal como HBr y similares, opcionalmente en un disolvente, tal como ácido acético, en algunos casos, con calentamiento. La piridona 4d puede nitrarse regioselectivamente para producir el nitrofenol 4e. Este tipo de transformación se conoce comúnmente por un experto en la materia, sin embargo, un conjunto de condiciones particularmente útiles para obtener la regioquímica deseada, implican un disolvente ácido, tal como TFA y un agente de nitración, tal como ácido nítrico fumante. Después, este material puede convertirse en un derivado de 2-bromo-piridina 4f por tratamiento con oxibromuro de fósforo en un disolvente inerte. Los disolventes típicos predilectos incluyen, pero sin limitación, tolueno, 1,2-dicloroetano y similares. En algunos casos, el derivado de cloro correspondiente producido mediante el uso de oxicloruro de fósforo también puede ser útil en la misma secuencia de reacción. En algunos casos puede añadirse una base. Las bases adecuadas también pueden incluir dietilanilina a modo de ejemplo. Pueden convertirse compuestos, tales como 4f en un compuesto, tal como 4 g mediante carbonilación. Típicamente, estas condiciones implican el uso de una fuente de paladio (0) y una atmósfera de monóxido de carbono, opcionalmente a presión ambiental o elevada, en presencia de una base. En muchos casos, estas reacciones se realizan mejor a temperatura elevadas. El catalizador puede ser tetraquitrifenilfosfina paladio (0) o acetato de paladio y similares, a modo de ejemplo. Típicamente, se añaden bases adecuadas, tales como trietilamina y similares. Típicamente, se añade un alcohol para formar el éster resultante. Un alcohol particularmente útil es metanol. El grupo nitro en 4g puede reducirse para formar la anilina 4h usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Las condiciones típicas implican hidrogenación catalítica. Las condiciones adecuadas pueden implicar el uso de paladio sobre carbono con una atmósfera de hidrógeno a presiones ambiental o elevada. En algunos casos, la adición de metal de hierro puede ser particularmente útil.

ESQUEMA 4



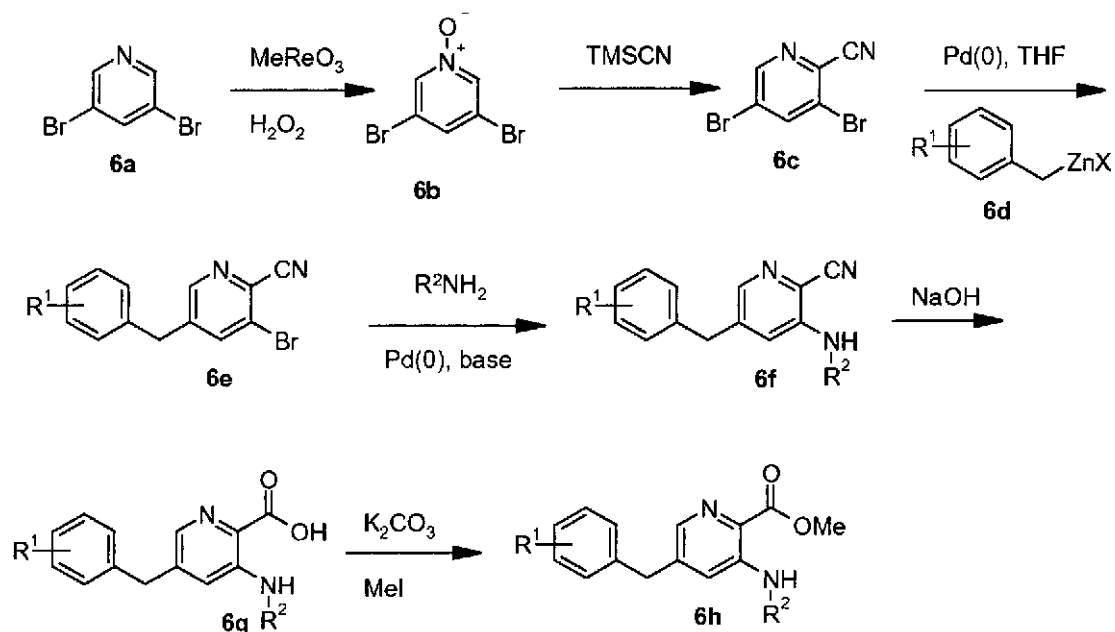
Una ruta particularmente útil para producir un compuesto similar a 1a se muestra en el Esquema 5. Esta estrategia comienza con una 3-fluoro-piridina, tal como 5a. Hay un buen precedente en la bibliografía de cómo oxidar la piridina 5a para formar el N-óxido de piridina 5b correspondiente (Sharpless, K. B. y col.. J. Org. Chem. 1998, 63, 1740). El procedimiento bibliográfico de Sakamoto y col.. (Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 565) puede usarse para formar 2-ciano-3-fluoropiridina 5c por tratamiento de N-óxido 5b con TMSCN. Este procedimiento es bien conocido para formar el 2-nitrilo. Este material es capaz de litiarse de acuerdo con modificaciones de procedimientos descritos en la bibliografía (documento WO 2004/019868) y tratarse con yodo elemental para formar el derivado de 4-yodo 5d. Después, el derivado de 4-yodo 5d puede reordenarse en el derivado de 5-yodo 5e de nuevo, de acuerdo con una modificación del procedimiento indicado en la bibliografía (WO 2004/019868). Este derivado de 5-yodopiridina puede someterse a un acoplamiento cruzado mediado por paladio conocido para los expertos en la materia, como un acoplamiento de tipo Negishi. Típicamente, estas reacciones de acoplamiento cruzado implican la reacción de un haluro de arilo con un reactivo de alquil cinc. En este caso, la reacción del yoduro 5e con un haluro de bencil cinc en presencia de una fuente de cantidad catalítica de a paladio (0), dio como resultado la formación del derivado de 5-bencilo 5g. El haluro de bencil cinc puede prepararse por procedimientos bibliográficos o adquirirse de fuentes comerciales. Típicamente, el catalizador es Pd(PPh₃)₄ y similares, y el disolvente es THF. La reacción puede calentarse opcionalmente. Puede usarse una amina opcionalmente sustituida para desplazar el sustituyente 3-flúor en 5g para producir 5h. Típicamente, esto puede realizarse calentando opcionalmente en un microondas una mezcla de la amina y 3-fluoropiridina 5g en la amina pura o en un disolvente inerte para proporcionar el derivado de 3-amino-2-ciano 5h. La funcionalidad nitrilo puede hidrolizarse en condiciones ácidas o básicas. Un procedimiento particularmente útil implica calentar el nitrilo en hidróxido sódico etanólico para dar el ácido carboxílico 5i correspondiente. Después, el ácido puede convertirse en el éster correspondiente, usando varios procedimientos bien conocidos en la bibliografía. A modo de ejemplo, las condiciones particularmente útiles implican el uso de diazometano, TMS-diazometano y similares, en un disolvente, tal como éter o metanol/benceno, respectivamente. Otro procedimiento particularmente útil para la conversión del ácido en el éster 5j implica el uso de una base y un agente de alquilación. Típicamente, el agente de alquilación es yoduro de metilo y similares, y la base es carbonato potásico, trietilamina, hidróxido sódico y similares, a modo de ejemplo. Esta reacción puede realizarse opcionalmente en un disolvente inerte, tal como DMF y similares.

ESQUEMA 5



Un procedimiento análogo al que se muestra en el Esquema 5 puede usarse para formar un intermedio 3,5-dibromo-2-cianopiridina 6c (Esquema 6). Un descubrimiento único con este sistema es el acoplamiento selectivo de Negishi para formar el intermedio 6e con un alto nivel de selectividad. El derivado de dibromo 6c puede tratarse con un derivado de bencil cinc, opcionalmente sustituido, 6d dando como resultado la formación selectiva del producto de 5-bencilo 6e. Las condiciones típicas implican el uso de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en un disolvente inerte, tal como THF y similares. EL sustituyente de 3-bromo es particularmente útil, puesto que es bien conocido que pueden usarse bromuros arilo para reacciones de aminación mediadas por paladio conocidas para los expertos en la materia, como acoplamientos de tipo Buchwald-Hartwig. Esto fue particularmente útil para la formación de compuestos, en los que R^2 era u grupo arilo opcionalmente sustituido, sin embargo, puede usarse en un sentido general para formar una gran diversidad de compuestos sustituidos de R^2 de la fórmula I. El resto de las síntesis puede desarrollarse como se ha mostrado en los Esquemas anteriores.

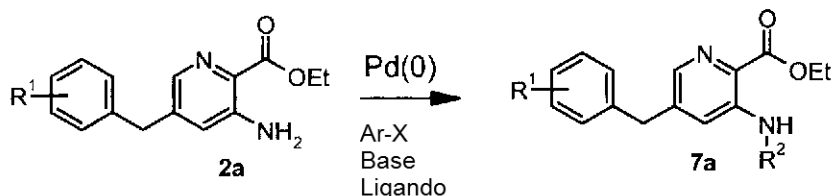
ESQUEMA 6



Otro procedimiento notable para convertir un compuesto, tal como 2a, en un grupo seleccionado de compuestos, tales como 7a, en los que R^2 es arilo o heteroarilo, implica el uso de una reacción de Buchwald-Hartwig mediada por

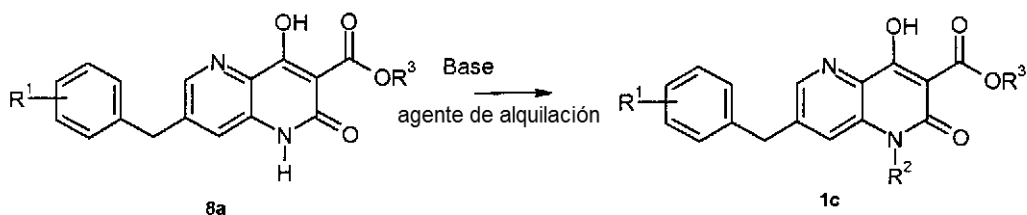
paladio. Típicamente, las condiciones para este tipo de reacción implican el uso de una fuente de catalizador de paladio (0), un ligando y una base. A modo de ejemplo, las condiciones pueden usar acetato de paladio y similares como catalizador. El ligando adecuado puede incluir, pero sin limitación, ligandos fosfina, tales como Xantphos. Las bases incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio, *tert*-butoxido sódico y similares.

ESQUEMA 7



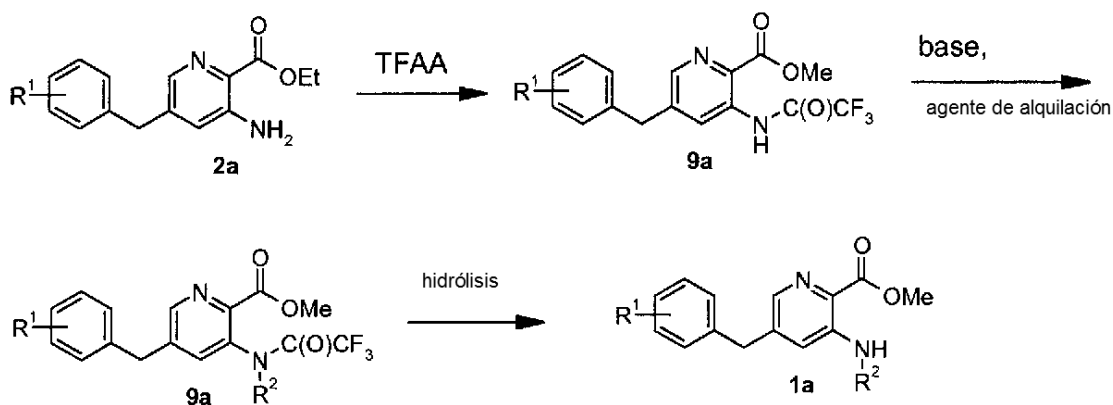
Un procedimiento útil para la conversión de un compuesto de fórmula 8a en uno de fórmula 1c implicó el uso de una alquilación (Esquema 8). Típicamente, estos tipos de reacciones emplean una base y un agente de alquilación en un disolvente inerte. A modo de ejemplo, las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, LDA, hexametildisilazida de litio, hidruro sódico y similares. Los agentes de alquilación incluyen, pero sin limitación, haluros de alquilo, triflatos, mesilatos, tosilatos y similares.

ESQUEMA 8



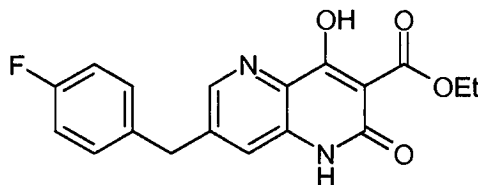
Un procedimiento útil para la conversión de un compuesto, tal como 2a en una versión sustituida superior, tal como 1a, implica el procedimiento que se muestra en el Esquema 9. El grupo 3 amino puede activarse para alquilación mediante la conversión en una trifluoroacetamida o grupo similar, como se muestra en la estructura 9a. Típicamente, esto puede realizarse usando anhídrido trifluoroacético o un reactivo similar, opcionalmente con calentamiento, puro o en un disolvente inerte. La trifluoroacetamida 9a puede alquilarse usando condiciones conocidas para los expertos en la materia. Las condiciones típicas pueden incluir el uso de una base, tal como carbonato potásico y similares, en un disolvente inerte, tal como acetonitrilo o DMF. Los agentes de alquilación incluyen, pero sin limitación, haluros de alquilo, triflatos, mesilatos y similares. Típicamente, la retirada de la trifluoroacetamida puede realizarse sometiendo 9a a condiciones de hidrólisis. Típicamente, las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un alcohol, opcionalmente en presencia de una base.

ESQUEMA 9

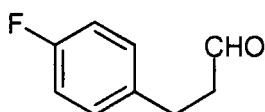


Los siguientes ejemplos están destinados únicamente a propósitos de ilustración y no pretenden limitar el alcance la de invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

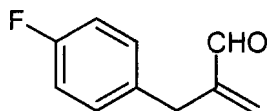


5 Etapas 1: Síntesis de 3-(4-fluorofenil)propanal



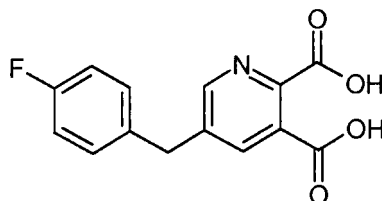
10 A una mezcla de 1-fluoro-4-yodobenceno (300 g, 1,35 mol), cloruro de benciltriethylamonio (300 g, 1,35 mol), NaHCO_3 (283 g, 3,4 mol) y alil alcohol (138 ml, 2,0 mol) en DMF (300 ml) se le añadió acetato de paladio (3,0 g, 13,5 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 5 h con agitación. Se añadieron agua (1 l) y Et_2O (1 l) a ta. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se extrajo con Et_2O . Los extractos se lavaron con H_2O y salmuera, después se secaron y se concentraron para producir el producto: RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,81 (1H, s), 7,16 (2H, m), 6,97 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz).

Etapas 2: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)propenal



15 Una mezcla de 3-(4-fluorofenil)propanal (205 g, 1,3 mol), clorhidrato de dietilamina (148 g, 1,3 mol) y formalina al 37% (aprox. 1,2 equiv.) se calentó a 110 °C durante 2 h. Se añadió agua (600 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc . El extracto se lavó con H_2O y salmuera, después se secó y se concentró para proporcionar el producto: RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,59 (1 H, s), 7,13 (2H, m), 6,98 (2H, m), 6,10 (2H, m), 3,55 (2H, s).

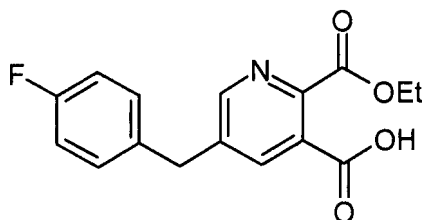
Etapas 3 y 4: Síntesis de ácido 5-(4-fluorobencil)-2,3-piridindicarboxílico



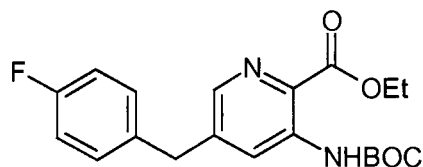
20 A una solución de 2-aminofumarato de dietilo (153 g, 0,81 mol) y p-TsOH $\cdot$ H $_2$ O (1,5 g, 8,1 mmol) en *n*-BuOH (325 ml) se le añadió gota a gota 2-(4-fluorobencil)propenal (162 g, 0,98 mol) a 120 °C. La mezcla se agitó durante 17 h a 120 °C y a ta durante aprox. 24 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir el 5-(4-fluorobencil)-2,3-piridindicarboxilato de dietilo. Este material se disolvió en EtOH (400 ml) y se añadió una solución enfriada con hielo de NaOH (88 g, 2,2 mol) en agua (300 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a ta. Después de la retirada de EtOH al vacío, se añadieron agua (400 ml) y HCl 6 N (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con agua y las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH 2 con HCl 6 N (175 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a la temperatura del baño de hielo y el producto se recogió por filtración: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,64 (1H, d, J = 2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2 Hz), 7,32 (2H, dd, J ~ 9, 6 Hz), 7,12 (2H, t, J ~ 9 Hz), 4,05 (2H, s); EN $^+$ EM: 276 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

25

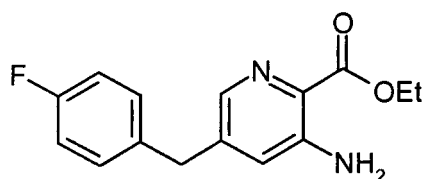
30

Etapas 5 y 6: Síntesis de 2-etil éster del ácido 5-(4-fluorobencil)-2,3-piridindicarboxílico

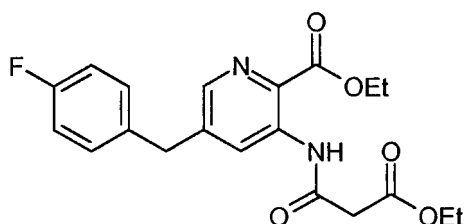
Una mezcla de ácido 5-(4-fluorobencil)-2,3-piridindicarboxílico (25,3 g, 92 mmol) y Ac_2O (200 ml) se agitó durante 3 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en tolueno (200 ml) y se concentró de nuevo al vacío para dar anhídrido 5-(4-fluorobencil)-2,3-piridindicarboxílico. Este material se disolvió en EtOH (200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se almacenó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en tolueno y se concentró de nuevo para proporcionar el producto en forma del isómero principal. Este material contenía aprox. 30% del isómero 3-etil éster del ácido 2-carboxílico correspondiente. Isómero principal: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 13,5 (1H, a), 8,67 (1H, d, J = 2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2 Hz), 7,31 (2H, dd, J ~ 9, 6 Hz), 7,11 (2H, t, J ~ 9 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz); EN^+EM : 304 ($\text{M}+\text{H}^+$, 80), 326 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 30).

Etapas 7: Síntesis de 5-(4-fluorobencil)-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino-2-piridincarboxilato de etilo

Una solución de 2-etil éster del ácido 5-(4-fluorobencil)-2,3-piridindicarboxílico (28 g, 92 mmol), difenilfosforilazida (29,7 ml, 138 mmol) y Et_3N (38,5 ml, 276 mmol) en t-BuOH (250 ml) se calentó a reflujo durante 5 h y se almacenó a ta durante 3 d. Después de la retirada del disolvente al vacío, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con una solución de NH_4Cl , una solución de NaHCO_3 y salmuera, y después se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos para proporcionar el producto, en forma del isómero principal. Este material contenía aprox. 30% del isómero 3-etil éster 2-(*tert*-butoxi)carbonilamino correspondiente. Isómero principal: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,96 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2 Hz), 7,27 (2H, m), 7,11 (2H, m), 4,28 (2H, c, J = 7 Hz), 4,01 (2H, s), 1,43 (9H, s), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz); AP^+EM : 375 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

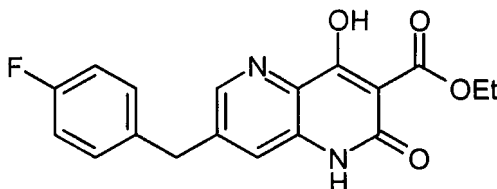
Etapas 8: Síntesis de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo

Una solución de 5-(4-fluorobencil)-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino-2-piridincarboxilato (29 g, 77 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) y ácido trifluoroacético (60 ml) se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-60%/hexanos para producir el producto en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,76 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,25 (2H, m), 7,15 (2H, t, J = 9 Hz), 6,92 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,62 (2H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7 Hz), 3,87 (2H, s), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz); AP^+EM : 275 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100); HRMS calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2+\text{H}^+$: 275,1196. Encontrado: 275,1206.

Etapas 9: Síntesis de 3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-5-(4-fluorobencil)piridin-2-carboxilato de etilo

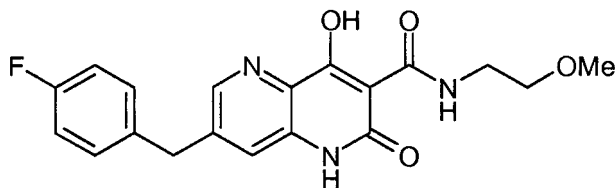
Se añadió 3-cloro-3-oxopropionato de etilo (1,32 g, 8,75 mmol) a una solución de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo (2 g, 7,29 mmol) en DCE (20 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂, proporcionó el producto en forma de un aceite de color ámbar: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,96 (1H, s a), 8,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,17 (2H, dd, J ~ 9, 6 Hz), 7,00 (2H, t, J ~ 9 Hz), 4,53 (2H, t, J = 7 Hz), 4,29 (2H, t, J = 7 Hz), 4,02 (2H, s), 3,54 (2H, s), 1,48 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz).

Etapas 10: Síntesis de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



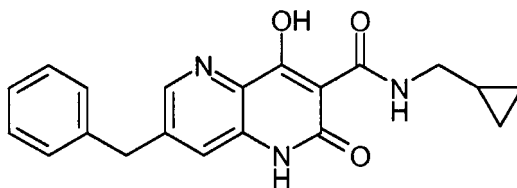
Una solución 2 M de NaOEt en EtOH (5,87 ml, 11,74 mmol) se añadió a una solución de 3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-5-(4-fluorobencil)piridin-2-carboxilato de etilo (2,28 g, 5,87 mmol) en EtOH (23 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se neutralizó con HCl conc. y se concentró al vacío. La trituración del material resultante con una mezcla de EtOH y 1:1 de salmuera/agua, seguido de filtración, proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,54 (1H, s a), 8,54 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,44 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 8, 6 Hz), 7,17 (2H, t, J ~ 9 Hz), 4,23 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, s), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₁₈H₁₅FN₂O₄+H⁺: 343,1094. Encontrado: 343,1088.

Ejemplo 2: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

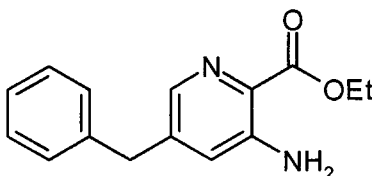


Una mezcla de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (35 mg, 0,102 mmol) y 2-metoxietilamina (384 mg, 5,11 mmol) se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 h. El material se trituró con EtOH caliente y se filtró para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,37 (1H, a), 7,39 (1H, a), 7,31 (2H, t a, J ~ 8 Hz), 7,15 (2H, t a, J ~ 9 Hz), 4,07 (2H, a), 3,47 (4H, a), 3,33 (3H, s); HRMS calc. para C₁₉H₁₈FN₃O₄+H⁺: 372,1360. Encontrado: 372,1372.

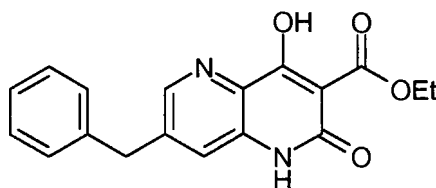
Ejemplo 3: 7-Bencil-N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



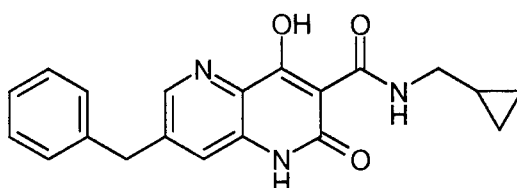
Etapas 1-8. Síntesis de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo



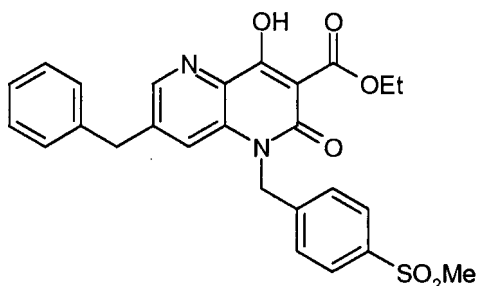
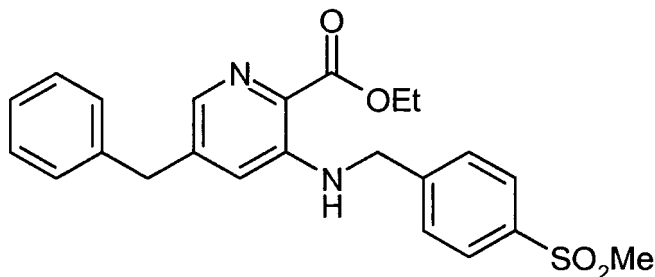
Este compuesto se preparó a partir de 3-fenilpropanal y 2-aminofumarato de dietilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Etapas 2-8. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7,77 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,62 (2H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7 Hz), 3,97 (2H, s), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₁₅H₁₆N₂O₂+H⁺: 257,1290. Encontrado: 257,1286.

Etapas 9-10: 7-Bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- 5 Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo y 3-cloro-3-oxopropionato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Etapas 9-10. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,72 (1H, s a), 8,24 (1H, s a), 7,36-7,23 (6H, m), 4,14 (2H, c, J = 7 Hz), 4,06 (2H, s), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz); EN $^+$ EM: 325 ($\text{M}+\text{H}^+$, 75), 347 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 26); Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 53,61; H, 3,99; N, 6,94. Encontrado: C, 53,40; H, 3,92; N, 6,92.

Síntesis de 7-Bencil-N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

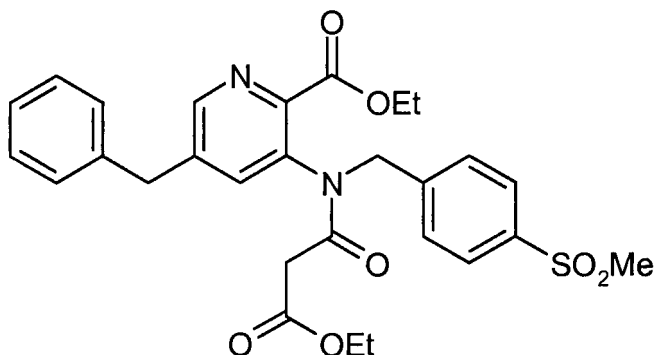
- 10 Se trató 7-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo con ciclopropilmetilamina de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,85 (1H, a), 10,85 (1H, a), 10,11 (1H, a), 8,20 (1H, m a), 7,39-7,25 (6H, m a), 4,01 (2H, s a), 3,33-3,13 (2H, m a), 1,20-0,90 (1H, m), 0,44 (2H, m), 0,19 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 350,1505. Encontrado: 350,1517.

Ejemplo 4: Etil 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-Etapas 1: Síntesis de 5-bencil-3-[4-(metilsulfonil)bencilamino]piridin-2-carboxilato de etilo

- 20 Una solución de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ 1 M en CH_2Cl_2 (7 ml, 7 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo (600 mg, 2,34 mmol) y 4-metilsulfonil benzaldehído (647 mg, 3,51 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) y HOAc (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y se añadieron cantidades adicionales de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ 1 M (2 ml, 2 mmol) y 4-metilsulfonil benzaldehído (160 mg, 3,51 mmol). Después de agitar durante una noche a ta, la solución se concentró al vacío, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%/CH $_2$ Cl $_2$. Esto proporcionó el producto en forma de una espuma ámbar: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,31 (1H, m a), 7,97 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (3H, m), 7,02 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,58 (1H, s), 4,46 (2H,
- 25

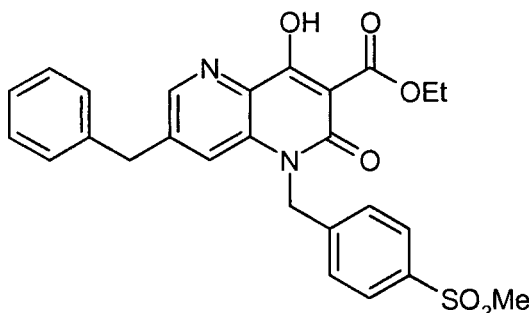
a), 4,46 (2H, c, J = 7 Hz), 3,87 (2H, s), 3,04 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{23}H_{24}N_2O_4S+H^+$: 425,1535. Encontrado: 425,1524.

Etapla 2: Síntesis de 5-bencil-3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)[4-(metilsulfonil)bencil]amino]piridin-2-carboxilato de etilo



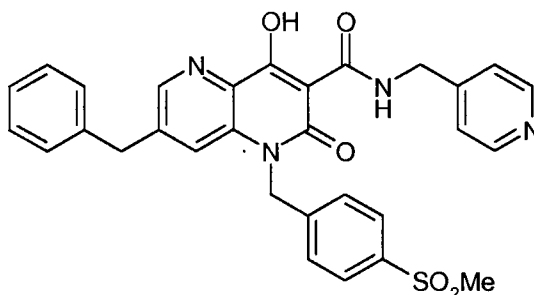
- 5 Una solución de 5-bencil-3-[(4-(metilsulfonil)bencil]amino]piridin-2-carboxilato de etilo (0,54 g, 1,27 mmol) y 3-cloro-3-oxopropionato de etilo (0,21 ml, 1,67 mmol) en DCE (6 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar a ta, la solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,62 (1H, d, J = 2 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,28 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 2 Hz), 6,97 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 5,52 (1H, d, J = 15 Hz), 4,38 (2H, m), 4,22 (1H, d, J = 15 Hz), 4,01 (2H, m), 3,92 (2H, m), 3,24 (1H, d, J = 16 Hz), 3,11 (1H, d, J = 16 Hz), 3,02 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{28}H_{30}N_2O_7S+H^+$: 539,1852. Encontrado: 539,1854.

Etapla 3: Síntesis de 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



- 15 Una solución de NaOEt 1 M en EtOH (2,5 ml, 2,5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 5-bencil-3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)[4-(metilsulfonil)bencil]-amino]piridin-2-carboxilato de etilo (690 mg, 1,26 mmol) en EtOH (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, se neutralizó con HCl 1 M (2,5 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, lavando con 1:1 de agua/EtOH. Este procedimiento proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 14,07 (1H, s a), 8,56 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 8 Hz), 7,30 (3H, m), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,02 (3H, m), 5,40 (2H, s a), 4,53 (2H, c, J = 7 Hz), 4,04 (2H, s), 3,01 (3H, s), 1,48 (3H, s); HRMS calc. para $C_{26}H_{24}N_2O_6S+H^+$: 493,1433. Encontrado: 493,1422.

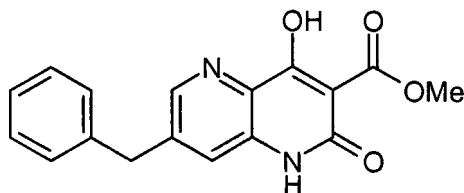
Ejemplo 5: 7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



- 25 Una mezcla de 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (40 mg, 0,080 mmol) y 4-(aminometil)piridina (122 ml, 1,2 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se

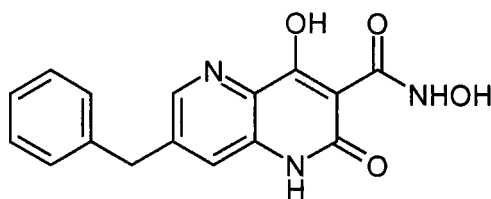
reconstituyó en CH_2Cl_2 y se lavó con una mezcla de HCl 1 N y salmuera. El secado y la evaporación de la fase orgánica dio el producto en forma de un sólido de color verde pálido: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,81 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 8,69 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 6$ Hz), 7,31 (3H, m), 7,19 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,11 (1H, s), 7,03 (2H, m), 5,43 (2H, s a), 4,86 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,08 (2H, s), 3,03 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$: 555,1702. Encontrado: 555,1699.

Ejemplo 6: 7-Bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo



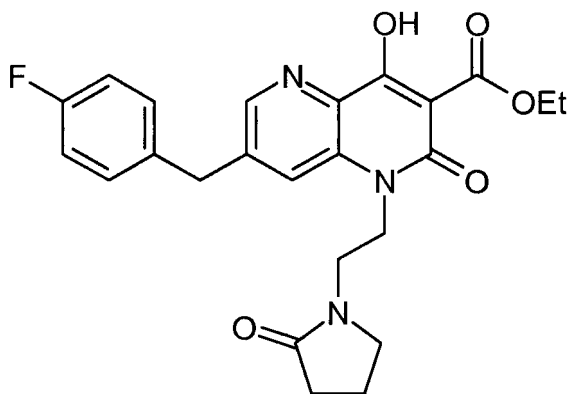
Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo y 3-cloro-3-oxo-propionato de metilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Etapas 10-11. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,9 (1H, a), 11,59 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,33-7,20 (5H, m), 4,11 (2H, s), 3,74 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4+\text{H}^+$: 311,1032. Encontrado: 311,1025.

Ejemplo 7: 7-Bencil-N,4-dihidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

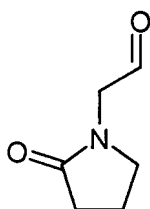


Una mezcla de 7-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (21 mg, 68 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (75 mg, 1,1 mmol) y NaOMe 4,63 M/MeOH (0,1 ml, 463 mmol) en 4:1 EtOH/agua (1,25 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se neutralizó con conc. HCl, se diluyó con agua y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. La trituración de la torta de filtro con EtOAc/MeOH proporcionó el producto en forma de un sólido de color beige: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,86 (2H, a), 9,78 (1H, a), 8,50 (1H, a), 7,50-7,10 (6H, m), 4,10 (2H, s a); HRMS calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}^+$: 312,0984. Encontrado: 312,0987.

Ejemplo 8: 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

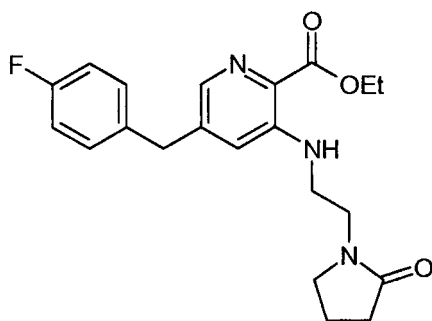


Etapas 1: Síntesis de (2-oxopirrolidin-1-il)acetaldehído



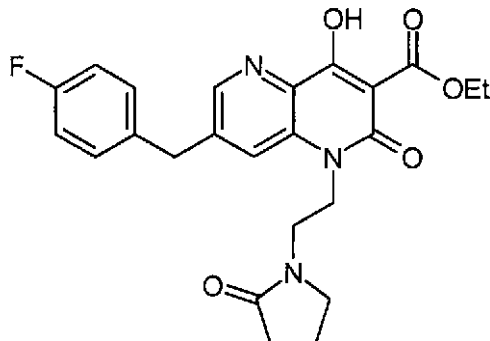
- 5 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,87 ml, 10 mmol) a una solución de DMSO (0,71 ml, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml), enfriada a -78 °C. Después de agitar durante 15 min a esta temperatura, se añadió gota a gota 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidinona (1 g, 7,7 mmol). La mezcla se agitó 30 min a -78 °C y se añadió gota a gota Et₃N (2,8 ml, 20 mmol). Después de dejar que la reacción se calentara a ta, se añadió una solución de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (6 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el producto en forma de un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,60 (1H, s), 4,16 (2H, s), 3,46 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (2H, t, J = 8 Hz), 2,11 (2H, m).

Etapas 2: Síntesis de 5-(4-fluorobencil)-3-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de etilo



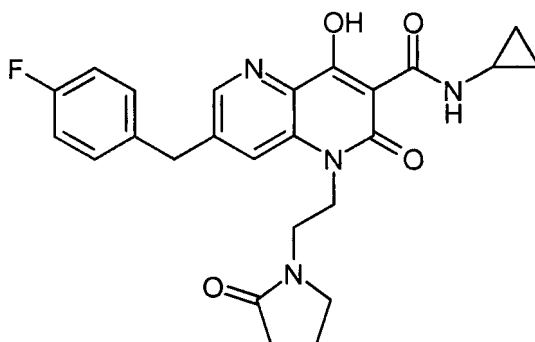
- 10 Se trataron (2-oxopirrolidin-1-il)acetaldehído y 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5, Etapa 1 para producir el producto en forma de un aceite de color ámbar: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,83 (1H, t a, J ~ 6 Hz), 7,15 (2H, dd, J ~ 9, 6 Hz), 6,98 (2H, t, J ~ 9 Hz), 6,92 (1H, s), 4,42 (2H, c, J = 7 Hz), 3,92 (2H, s), 3,49 (2H, m), 3,41 (2H, t, J = 7 Hz), 3,35 (2H, c, J = 6 Hz), 2,36 (2H, t, J = 8 Hz), 1,99 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₁H₂₄FN₃O₃+H⁺: 386,1880. Encontrado: 386,1880.

- 15 Etapas 3-4: Síntesis de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



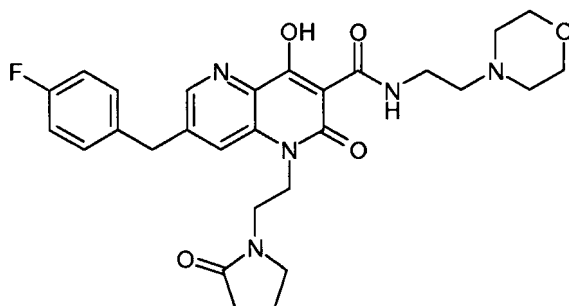
- 20 Este compuesto se preparó a partir de 5-(4-fluorobencil)-3-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de etilo y 3-cloro-3-oxopropionato de etilo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, Etapas 10-11 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,11 (1H, s), 7,26 (2H, m), 7,00 (2H, ddd, J ~ 9, 9, 2 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 4,33 (2H, t a, J ~ 7 Hz), 4,14 (2H, s), 3,52-3,44 (4H, m), 2,35 (2H, t, J = 8 Hz), 2,00 (2H, m), 1,48 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₄H₂₄FN₃O₅+H⁺: 454,1778. Encontrado: 454,1787.

Ejemplo 9: N-Ciclopropil-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



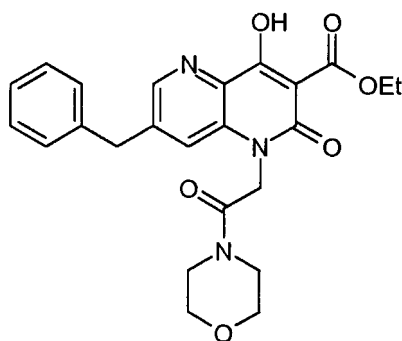
Una mezcla de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (47 mg, 104 μ mol) y ciclopropilamina (0,1 ml, 1,44 mmol) en EtOH (3 ml) se calentó a 120 °C en un microondas durante 20 min. La mezcla se concentró al vacío, se trituró con EtOH y el producto se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco: RMN 1 H (CDCl₃) δ 10,06 (1H, d, J = 3 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,08 (1H, s), 7,25 (2H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,00 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7 Hz), 4,14 (2H, s), 3,49 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7 Hz), 2,95 (1H, m), 2,32 (2H, t, J = 8 Hz), 1,97 (2H, m), 0,90 (2H, m), 0,69 (2H, m); HRMS calc. para C₂₅H₂₅FN₄O₄+H⁺: 465,1938. Encontrado: 465,1932.

Ejemplo 10: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-morfolin-4-ilet)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

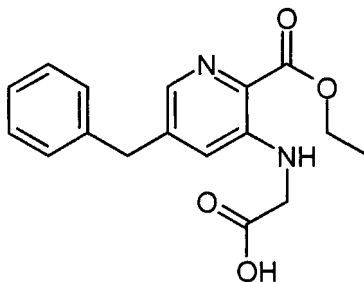


Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(4-morfolino)etilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). Este procedimiento dio el producto en forma de una espuma rígida de color blanquecino: RMN 1 H (CDCl₃) δ 10,46 (1H, t a, J ~ 6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,12 (1H, s), 7,24 (2H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz), 7,00 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,32 (2H, t a, J = 7 Hz), 4,16 (2H, s), 3,98 (4H, a), 3,91 (2H, c, J = 6 Hz), 3,77 (2H, a), 3,50 (4H, m), 3,39 (2H, t, J = 6 Hz), 2,92 (2H, a), 2,41 (2H, t, J = 8 Hz), 2,05 (2H, m); EN⁺EM: 538 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 11: 7-Bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



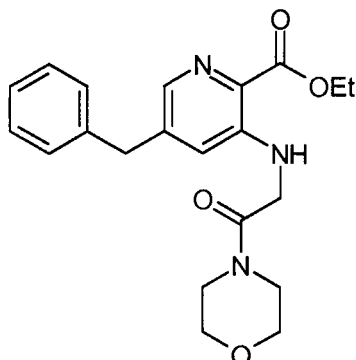
Etapas 1: Síntesis de N-[5-bencil-2-(etoxicarbonil)piridin-3-il]glicina



Una mezcla de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo (0,543 g, 2,12 mmol) y ácido glucosílico monohidrato (0,254 g, 2,76 mmol) en EtOH (6 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y se añadió NaCNBH₃ (266 mg, 4,23 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, la reacción se interrumpió con agua y el EtOH se retiró a presión reducida. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se secaron y se concentraron. La trituración del material restante con EtOAc/hexanos y la filtración proporcionaron el producto en forma de un sólido de color beige: RMN 1 H (d₆-DMSO) δ 13,2 (1H, a), 7,92 (1H, t a, J = 4,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,26

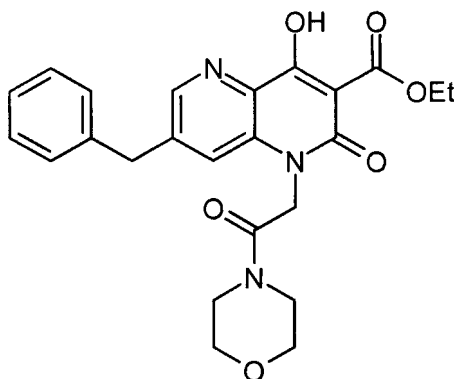
(4H, m), 7,17 (1H, t, J = 7 Hz), 7,00 (1H, s), 4,24 (2H, c, J = 7 Hz), 3,90 (2H, s), 3,86 (2H, a), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

Etapas 2: Síntesis de 5-bencil-2-(etoxicarbonil)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piridin-3-amina



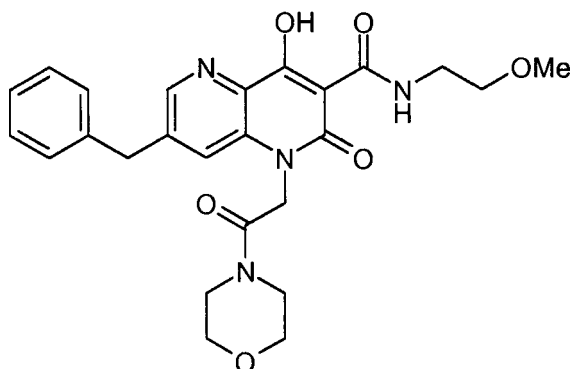
Se añadió HATU (494 mg, 1,3 mmol) mediante una espátula a una solución de N-[5-bencil-2-(etoxicarbonil)piridin-3-il]glicina (328 mg, 1,04 mmol), morfolina (0,113 ml, 1,3 mmol) y Et₃N (0,18 ml, 1,3 mmol) en DMF (6 ml). Después de agitar durante 45 min a ta, el disolvente se retiró al vacío y el material restante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂ proporcionó el producto: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (1H, a), 7,94 (1H, s), 7,23 (3H, m), 7,15 (2H, m), 6,68 (1H, s), 4,46 (2H, c, J = 7 Hz), 3,95 (2H, s), 3,90 (2H, d, J = 4,2 Hz), 3,68 (6H, a), 3,43 (2H, a), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 384 (M+H⁺, 70).

Etapas 3-4: Síntesis de 7-bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



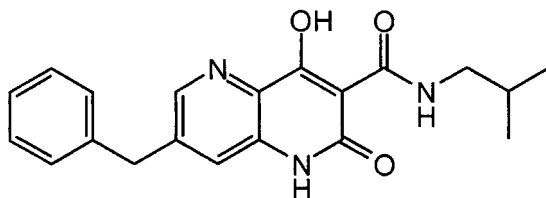
Este compuesto se preparó en dos etapas a partir de 5-bencil-2-(etoxicarbonil)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piridin-3-amina y 3-cloro-3-oxopropionato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5, Etapas 2-3. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 14,2 (1H, a), 8,53 (1H, s), 7,32 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 7 Hz), 7,05 (1H, s), 4,93 (2H, s), 4,49 (2H, c, J = 7 Hz), 4,13 (2H, s), 3,70 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,54 (4H, m), 1,45 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 452 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 12: 7-Bencil-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



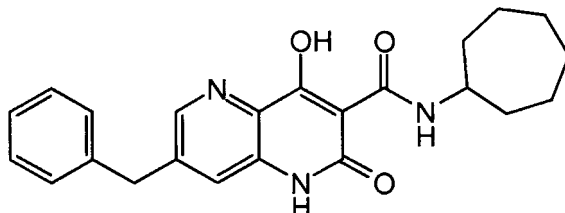
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,14 (1H, a), 8,59 (1H, s), 7,37-7,27 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 7 Hz), 7,01 (1H, s), 4,93 (2H, s), 4,15 (2H, s), 3,70-3,61 (6H, m), 3,56 (4H, m), 3,52 (2H, m), 3,39 (3H, s); EN⁺EM: 481 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 13: 4-Hidroxi-N-(2-metilpropil)-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



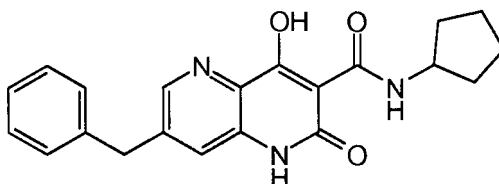
Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo e isobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,82 (1H, a), 8,22 (1H, s), 7,35-7,22 (6H, m), 4,03 (2H, s), 3,11 (2H, a), 1,77 (1H, m), 0,92 (6H, d, J = 6,5 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₂₁N₃O₃+H⁺: 352,1661. Encontrado: 352,1645.

Ejemplo 14: N-Cicloheptil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



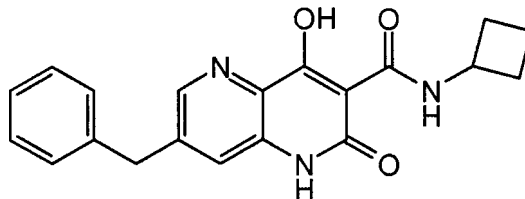
Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y cicloheptilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,75 (1H, a), 8,23 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,35-7,20 (5H, m), 4,04 (2H, s), 4,00 (1H, m), 1,88-1,34 (12 H, m); HRMS calc. para C₂₃H₂₅N₃O₃+H⁺: 392,1974. Encontrado: 392,1956.

Ejemplo 15: N-Ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

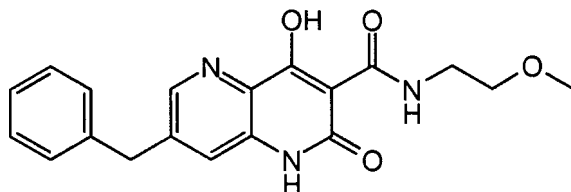


Este compuesto se preparó a partir de etil 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato y ciclopentilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,75 (1H, a), 8,24 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,32-7,20 (5H, m), 4,21 (1H, m, J = 6,7 Hz), 4,04 (2H, s), 1,93-1,35 (8H, m); Anal. Calc. para C₂₁H₂₁N₃O₃·1,90 HCl: C, 58,29; H, 5,33; N, 9,71. Encontrado: C, 58,31; H, 5,33; N, 9,85.

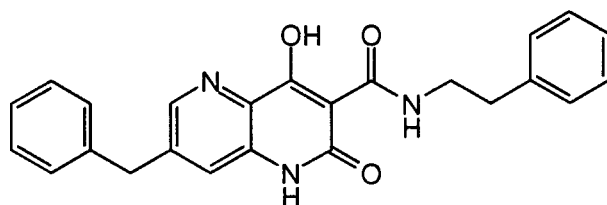
Ejemplo 16: N-Ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



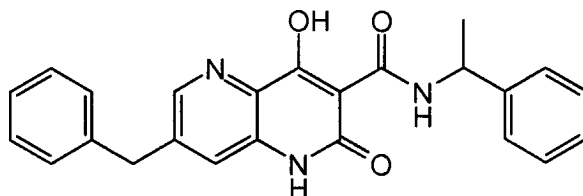
Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,00 (1H, a), 8,23 (1H, a), 7,38-7,25 (6H, m), 4,41 (1H, m, J = 7,7 Hz), 4,04 (2H, s a), 2,27 (2H, m a), 1,93 (2H, m a), 1,71 (2H, m a); Anal. Calc. para C₂₀H₁₉N₃O₃·0,45 CH₂Cl₂: C, 63,37; H, 5,18; N, 10,84. Encontrado: C, 63,62; H, 5,29; N, 10,97.

Ejemplo 17: 4-Hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

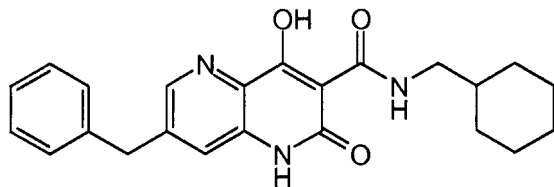
5 Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,85 (1H, a), 10,80 (1H, a), 9,23 (1H, a), 7,35-7,22 (6H, m), 4,03 (2H, s a), 3,45 (4H, m a), 3,28 (3H, s); Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$, 0,25 CH_2Cl_2 : C, 61,72; H, 5,25; N, 11,22. Encontrado: C, 61,44; H, 4,90; N, 11,28.

Ejemplo 18: 4-Hidroxi-2-oxo-N-(2-fenilet)-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

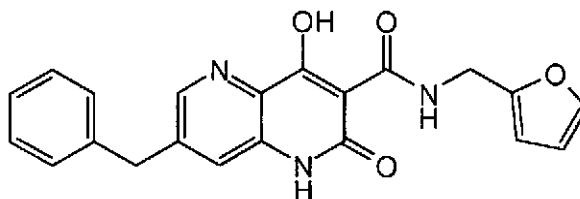
10 Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y fenetilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,90 (1H, a), 10,65 (1H, a), 8,30 (1H, a), 7,37-7,22 (11H, m), 4,04 (2H, s a), 3,53 (2H, m, $J \sim 5$ Hz), 2,83 (2H, t, $J = 7$ Hz); Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, 0,25 CH_2Cl_2 : C, 69,45; H, 5,12; N, 9,92. Encontrado: C, 69,40; H, 4,92; N, 10,11.

Ejemplo 19: 4-Hidroxi-2-oxo-N-(1-fenilet)-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

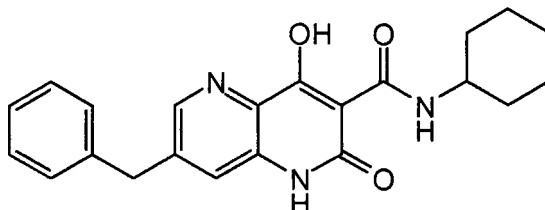
20 Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y α -metilbencilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,40 (1H, a), 10,80 (1H, a), 8,35 (1H, a), 7,35-7,24 (11H, m), 5,14 (1H, m), 4,05 (2H, s a), 1,46 (3H, a); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 400,1661. Encontrado: 400,1670.

Ejemplo 20: N-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

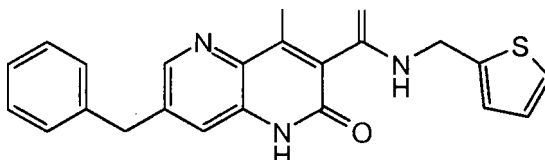
25 Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclohexilmetilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,80 (1H, a), 8,32 (1H, s a), 7,39 (1H, s), 7,35-7,22 (5H, m), 4,05 (2H, s a), 3,17 (2H, t, $J = 6$ Hz), 1,71-0,79 (11H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 392,1974. Encontrado: 392,1956.

Ejemplo 21: N-(2-Furanilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

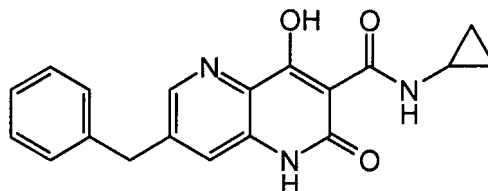
5 Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y furfurilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,13 (1H, a), 11,12 (1H, a), 10,15 (1H, a), 8,20 (1H, s a), 7,57 (1H, s), 7,31-7,20 (6H, m), 6,38 (1H, s), 6,27 (1H, s a), 4,48 (2H, a), 4,01 (2H, s a); HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}^+$: 376,1297. Encontrado: 376,1286.

Ejemplo 22: N-Ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

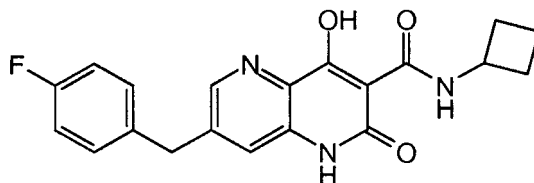
10 Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclohexilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,85 (1H, a), 10,60 (1H, a), 8,33 (1H, a), 7,39 (1H, s), 7,35-7,22 (5 H, m), 4,05 (2H, s a), 3,82 (1H, m), 1,85 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,56 (1H, m), 1,38-1,27 (5H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 378,1810. Encontrado: 378,1822.

Ejemplo 23: 4-Hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-N-(2-tienilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

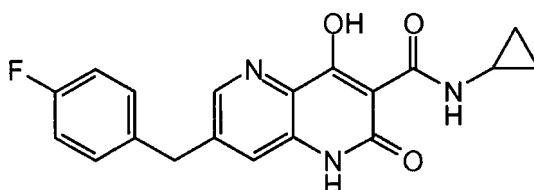
20 Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y tiofeno-2-metilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,25 (1H, a), 11,10 (1H, a), 10,2 (1H, a), 8,28 (1H, s a), 7,38 (1H, s a), 7,34-7,22 (6H, m), 7,04 (1H, s), 6,97 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 4,68 (2H, a), 4,04 (2H, s a); HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}^+$: 392,1069. Encontrado: 392,1070.

Ejemplo 24: N-Ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

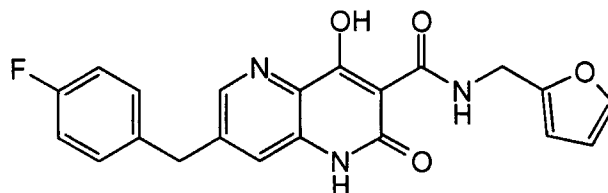
25 Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclopropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y usando dimetilacetamida como disolvente de reacción. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,86 (1H, s), 10,87 (1H, s), 10,14 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,38-7,25 (6H, m), 4,01 (2H, s a), 2,79 (1H, m), 0,70 (2H, m), 0,45 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 336,1348. Encontrado: 336,1347.

Ejemplo 25: N-Ciclobutil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

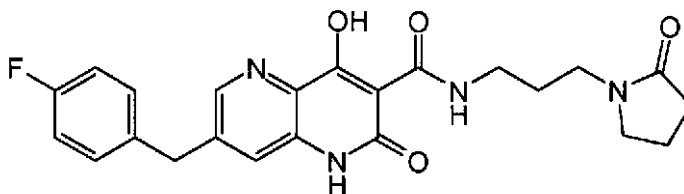
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,90 (1H, a), 10,50 (1H, a), 8,33 (1H, a), 7,39 (1H, s a), 7,31 (2H, m), 7,15 (2H, t, J ~ 9 Hz), 4,42 (1H, m, J = 8 Hz), 4,06 (2H, s a), 2,29 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,71 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 368,1410. Encontrado: 368,1410.

Ejemplo 26: N-Ciclopropil-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclopropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,80 (1H, a), 10,35 (1H, a), 8,35 (1H, a), 7,38 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,15 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,06 (2H, s a), 2,85 (1H, m), 0,74 (2H, m), 0,51 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 354,1254. Encontrado: 354,1255.

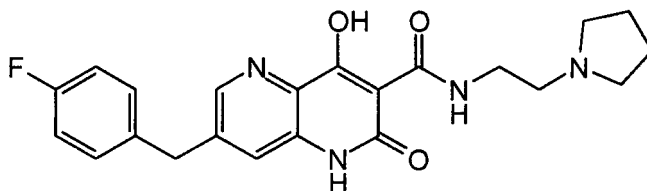
Ejemplo 27: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-N-(2-furanilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y furfurilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,85 (1H, a), 10,70 (1H, a), 8,39 (1H, s a), 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,15 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,42 (1H, s), 6,33 (1H, s), 4,54 (2H, s), 4,08 (2H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4+\text{H}^+$: 394,1202. Encontrado: 394,1195.

Ejemplo 28: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

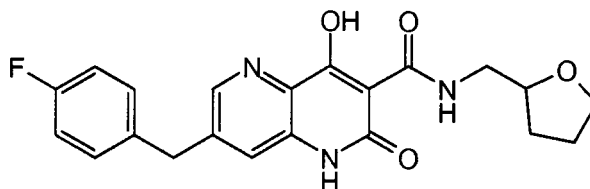
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 1,88 (1H, a), 10,82 (1H, a), 10,12 (1H, a), 8,20 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,29 (2H, m), 7,17 (2H, m), 4,01 (2H, s), 3,27-3,22 (6H, m), 2,21 (2H, t, J = 8 Hz), 1,91 (2H, m), 1,69 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4+\text{H}^+$: 439,1782. Encontrado: 439,1774.

Ejemplo 29: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



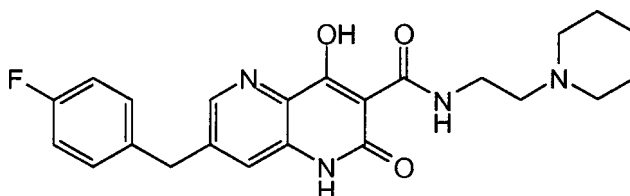
5 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(1-pirrolidinil)etilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,61 (1H, a), 8,28 (1H, s a), 7,36 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,14 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,04 (2H, s), 3,41 (2H, m), 2,56 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,54-2,48 (4H, m), 1,68 (4H, m); EN^+EM : 411 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

10 **Ejemplo 30:** ($\pm$)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(tetrahidro-2-furinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



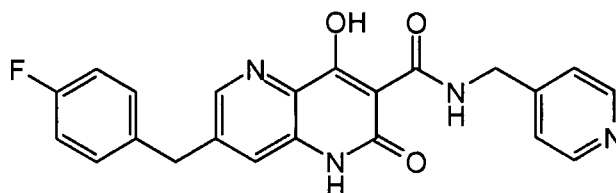
15 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ($\pm$)-(tetrahidro-2-furanilmetil)amina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,9 (1H, a), 10,60 (1H, a), 8,37 (1H, a), 7,39 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,15 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 4,06 (2H, s a), 3,96 (1H, m), 3,80 (1H, c, $J \sim 7$ Hz), 3,64 (1H, c, $J \sim 7$ Hz), 3,50-3,20 (2H, m), 2,00-1,52 (4H, m); EN^+EM : 398 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 31: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



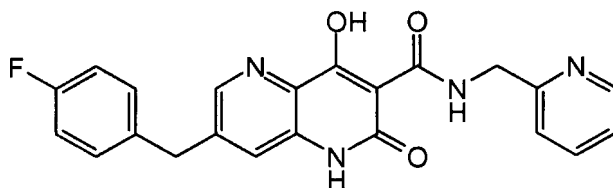
20 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(1-piperidinil)etilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,75 (1 H, a), 10,70 (1H, a), 10,15 (1H, a), 8,20 (1H, m), 7,38-7,11 (5H, m), 4,01 (2H, s), 3,39 (2H, m), 2,38 (6H, m), 1,50 (4H, m), 1,39 (2H, m); EN^+EM : 425 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

25 **Ejemplo 32:** 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(4-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



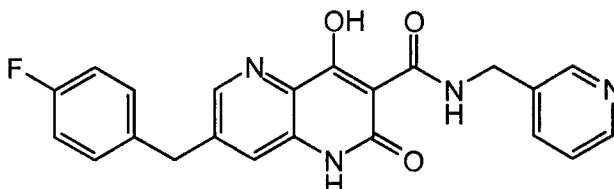
30 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(aminometil)piridina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,40 (1H, a), 11,31 (1H, a), 10,15 (1H, a), 8,48 (2H, m a), 8,20 (1H, s a), 7,29 (5H, m), 7,14 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 4,52 (2H, m a), 4,01 (2H, s); EN^+EM : 405 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 33: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



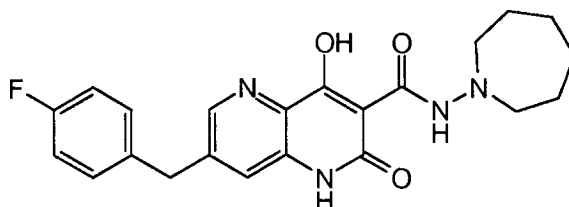
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(aminometil)piridina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,30 (1H, a), 11,21 (1H, a), 10,20 (1H, a), 8,52 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,26 (1H, s a), 7,75 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,36-7,24 (5H, m), 7,15 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,62 (2H, m a), 4,04 (2H, s); EN⁺EM: 405 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 34: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



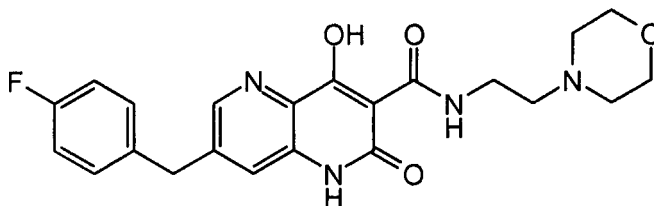
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-(aminometil)piridina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,32 (1H, a), 11,29 (1H, a), 10,17 (1H, a), 8,56 (1H, s), 8,44 (1H, a), 8,18 (1H, a), 7,73 (1H, m), 7,30-7,27 (4H, m), 7,14 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,55 (2H, m), 4,01 (2H, s); EN⁺EM: 405 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 35: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-*N*-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

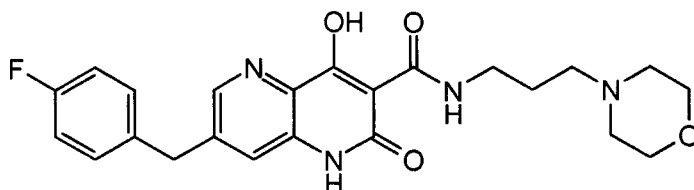


Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y hexahidro-1-H-azepin-1-amina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,90 (1H, a), 11,80 (1H, a), 10,13 (1H, a), 8,15 (1H, s a), 7,23 (3H, m), 7,11 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,97 (2H, s), 2,94 (4H, m), 1,59 (8H, m); EN⁺EM: 411 (M+H⁺, 100).

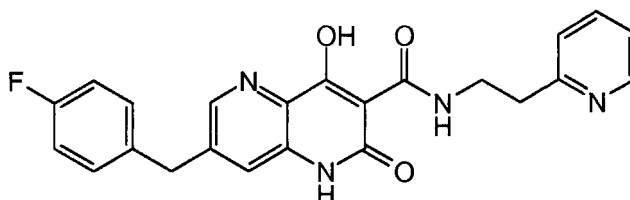
Ejemplo 36: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



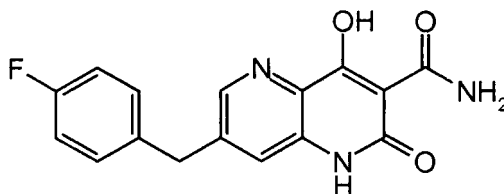
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(4-morfolino)etilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,79 (1H, s), 10,76 (1H, s a), 10,12 (1H, a), 8,18 (1H, m), 7,35-7,24 (3H, m), 7,12 (2H, m a), 3,98 (2H, s a), 3,56 (4H, m), 3,40 (2H, m), 2,39 (6H, m); EN⁺EM: 427 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 37: 7-[(5-Fluoro-2-piridinil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-mofolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

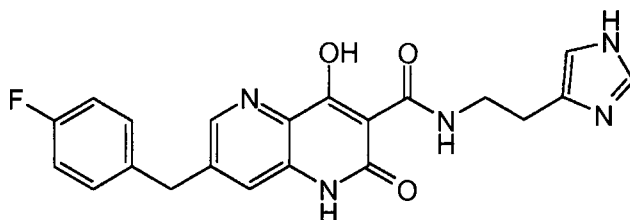
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(3-aminopropil)morfolina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 8,71 (1H, s), 8,47 (1H, s), 7,28 (2H, dd, J = 8,5, 5,3 Hz), 7,13 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,41 (2H, s), 4,38 (2H, m), 4,13 (2H, m), 3,82 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 8 Hz), 3,43 (2H, m), 2,41 (2H, m); EN^+EM : 441 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 38: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-piridinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(2-aminoetil)piridina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 8,84 (1H, d, J = 6 Hz), 8,79 (1H, s), 8,71 (1H, t, J = 8 Hz), 8,55 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8 Hz), 8,11 (1H, t, J = 7 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 8,6, 5,3 Hz), 7,20 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,48 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 7 Hz), 3,75 (2H, t, J = 7 Hz); EN^+EM : 4419 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

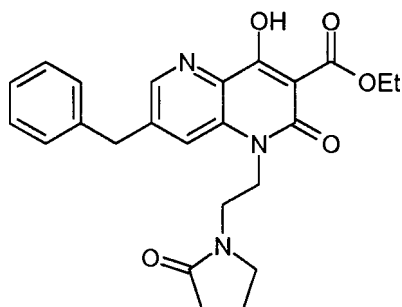
Ejemplo 39: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo e hidróxido de amonio, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11 y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 8,77 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,29 (2H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 7,13 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,43 (2H, s); EN^+EM : 314 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 40: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

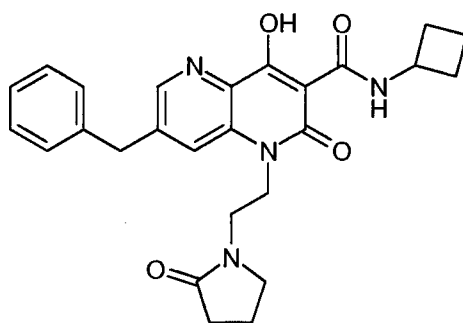
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(1H-imidazol-4-il)etilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 8,66 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,43 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,08 (2H, t, J = 8,4 Hz), 4,36 (2H, s), 4,00 (2H, a, t, J = 6 Hz), 3,29 (2H, t a, J = 6 Hz); EN^+EM : 408 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 41: 7-Bencil-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



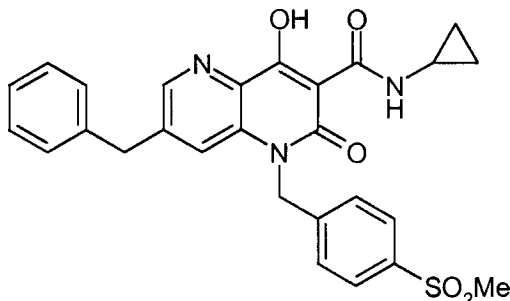
Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo y (2-oxopirrolidin-1-il) acetaldehído, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 10, Etapas 1-4 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 13,9 (1H, a), 8,54 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,52-7,21 (5H, m), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 4,34 (2H, t a, J = 7 Hz), 4,18 (2H, s), 3,52 (2H, t a, J = 7 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7 Hz), 2,33 (2H, t, J = 8 Hz), 1,98 (2H, m), 1,48 (3H, t, J = 7 Hz); EN^+EM : 458 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

Ejemplo 42: Bencil-N-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

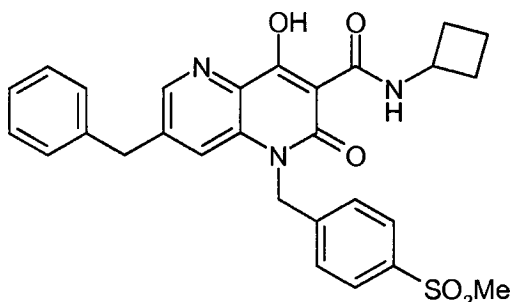


Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,23 (1H, d a, J = 7 Hz), 8,58 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,33-7,20 (5H, m), 4,53 (1H, m), 4,35 (2H, t a, J = 7 Hz), 4,17 (2H, s), 3,52 (2H, t, J = 7 Hz), 3,37 (2H, t, J = 7 Hz), 2,41 (2H, m), 2,28 (2H, t, J = 8 Hz), 2,08 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,80 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}^+$, 461,2189. Encontrado: 461,2205.

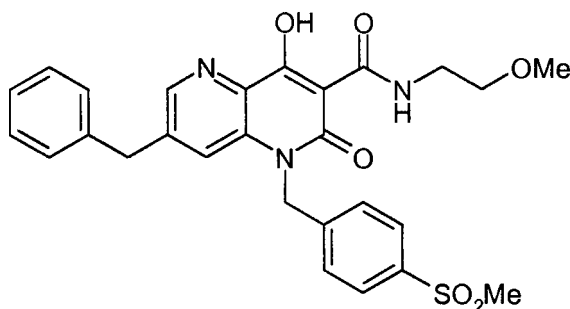
Ejemplo 43: 7-Bencil-N-ciclopropil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



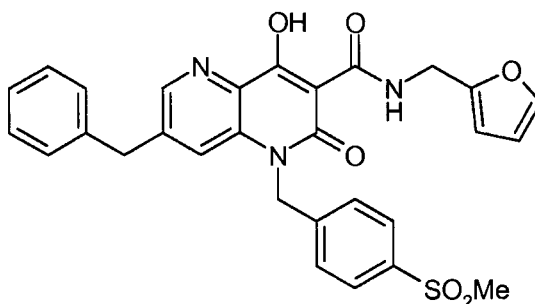
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclopropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,04 (1H, d a, J = 3,4 Hz), 8,61 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (3H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, s), 7,03 (2H, m), 5,39 (2H, a), 4,05 (2H, s), 3,01 (3H, s), 2,97 (1H, m), 0,90 (2H, m), 0,70 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$: 504,1593. Encontrado: 504,1581.

Ejemplo 44: 7-Bencil-N-ciclobutil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,19 (1H, d a, $J = 7,4$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,30 (3H, m), 7,18 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,06 (1H, s), 7,03 (2H, m), 5,41 (2H, a), 4,54 (1H, m), 4,05 (2H, s), 3,02 (3H, s), 2,44 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,83 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$: 518,1740. Encontrado: 518,1741.

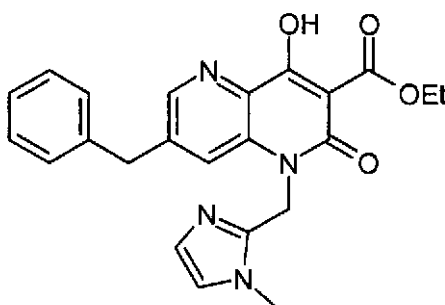
Ejemplo 45: 7-Bencil-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,22 (1H, m a), 8,61 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,29 (3H, m), 7,17 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,06 (1H, s), 7,02 (2H, m), 5,41 (2H, a), 4,05 (2H, s), 3,67 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,01 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{H}^+$: 522,1699. Encontrado: 522,1686.

Ejemplo 46: 7-Bencil-N-(2-furilmetil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

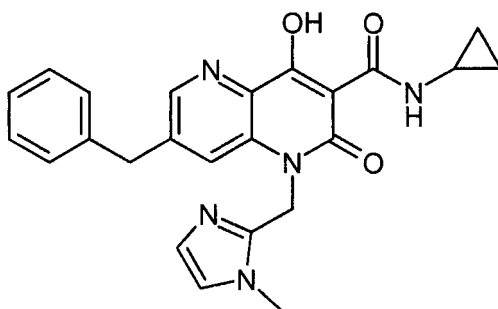
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y furfurilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color beige claro: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,37 (1H, t a, $J = 5,5$ Hz), 8,62 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,30 (3H, m), 7,17 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,06 (1H, s), 7,03 (2H, m), 6,33 (2H, m), 5,40 (2H, a), 4,66 (2H, d a, $J = 5,5$ Hz), 4,05 (2H, s), 3,01 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{H}^+$: 544,1542. Encontrado: 544,1534.

Ejemplo 47: 7-bencil-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



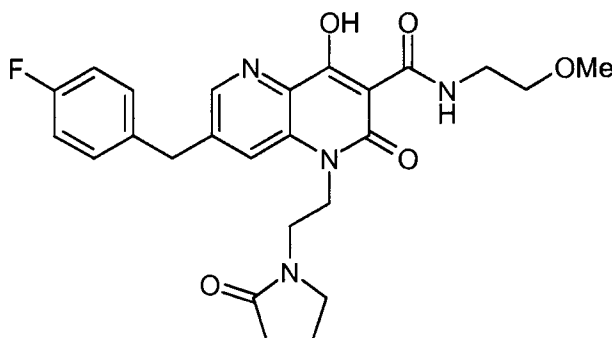
Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo y 1-metil-2-imidazol-carboxaldehído, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5, Etapas 1-3. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) δ 13,7 (1H, a), 8,50 (2H, s), 7,28-7,21 (5H, m), 6,99 (1H, s a), 6,81 (1H, s), 5,66 (2H, a), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 4,17 (2H, s), 3,72 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}^+$: 419,1719. Encontrado: 419,1711.

Ejemplo 48: 7-Bencil-N-ciclopropil-4-hidroxi[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



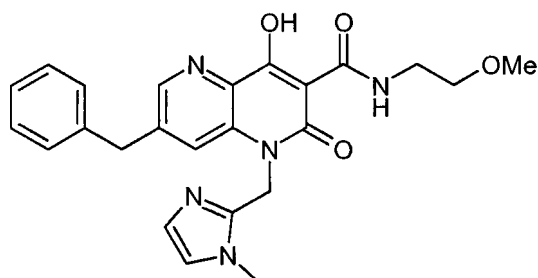
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclopropilamina, usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,02 (1H, a), 8,57 (1H, s), 8,45 (1H, s a), 7,30-7,21 (5H, m), 7,01 (1H, s a), 6,83 (1H, s), 5,69 (2H, a), 4,17 (2H, s), 3,67 (3H, s), 2,95 (1H, m), 0,91 (2H, m), 0,71 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}^+$: 430,1879. Encontrado: 430,1877.

Ejemplo 49: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



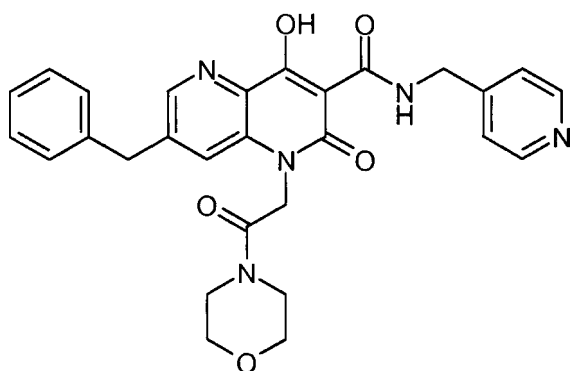
Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina por procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,27 (1H, m a), 8,55 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,24 (2H, m), 6,99 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,35 (2H, t, J = 7 Hz), 4,14 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44 (2H, m), 3,42 (3H, s), 2,31 (2H, t, J = 8 Hz), 1,97 (2H, m); EN^+EM : 483 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Ejemplo 50: 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



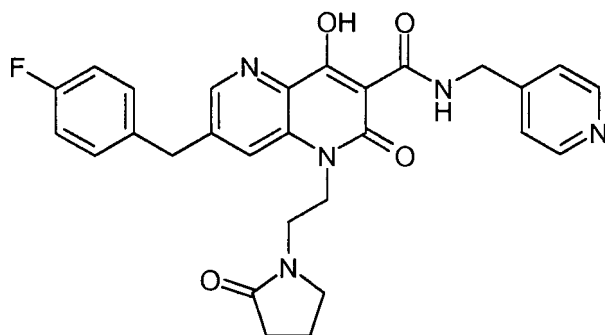
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6. El producto se obtuvo en forma de un polvo de color beige: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,14 (1H, a), 8,58 (2H, a), 7,32-7,15 (5H, m), 7,12 (1H, a), 6,88 (1H, s a), 5,97 (2H, a), 4,22 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,67 (2H, c, $J \sim 5$ Hz), 3,60 (2H, t, $J \sim 5$ Hz), 3,42 (3H, s); EN^+EM : 483 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 51: 7-Bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

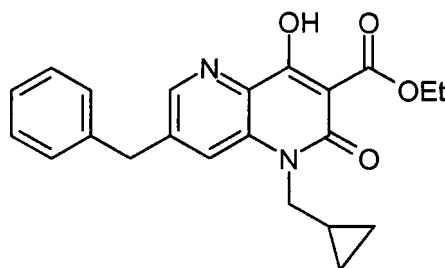


Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(aminometil)piridina, empleando procedimientos similares a los empleados en el Ejemplo 11. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,48 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,58 (2H, d, $J = 6$ Hz), 7,38-7,29 (3H, m), 7,27 (2H, d, $J = 6$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,02 (1H, s), 4,93 (2H, s), 4,65 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,16 (2H, s), 3,69 (4H, m), 3,57 (2H, m), 3,51 (2H, m); EN^+EM : 514 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

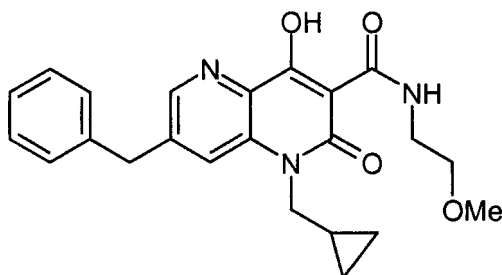
Ejemplo 52: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



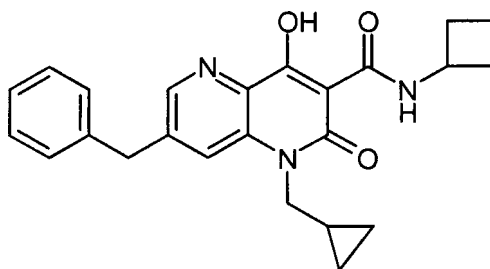
Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(aminometil)piridina, empleado procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 12. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 14,4 (1H, a), 10,84 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 8,83 (2H, d, $J = 6,5$ Hz), 8,63 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,79 (2H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,24 (2H, m), 7,01 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 4,86 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,38 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,17 (2H, s), 3,54-3,47 (4H, m), 2,40 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2,04 (2H, m); EN^+EM : 516 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 53: 7-Bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

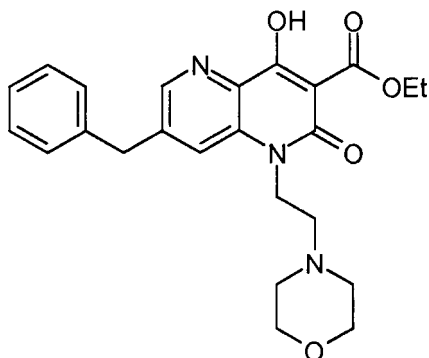
Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo y ciclopropanocarboxaldehído, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5, Etapas 1-3 y se obtuvo en forma de una cera de color castaño: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,65 (1H, a), 8,47 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,34-7,28 (4H, m), 7,20 (1H, t, J = 7 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 4,17 (2H, s), 4,07 (2H, d, J = 7 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,10 (1H, m), 0,38 (4H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$: 379,1658. Encontrado: 379,1673.

Ejemplo 54: 7-Bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

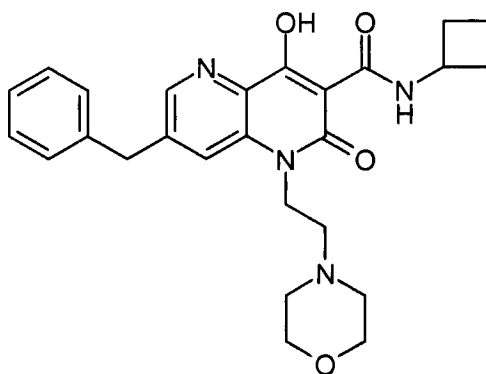
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,36 (1H, t a, J = 5 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,46 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 7 Hz), 4,16 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7 Hz), 3,64 (2H, c, J ~ 5 Hz), 3,58 (2H, t, J ~ 5 Hz), 3,40 (3H, s), 1,00 (1H, m), 0,46 (2H, m), 0,39 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$: 408,1923. Encontrado: 408,1914.

Ejemplo 55: 7-Bencil-N-ciclobutil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

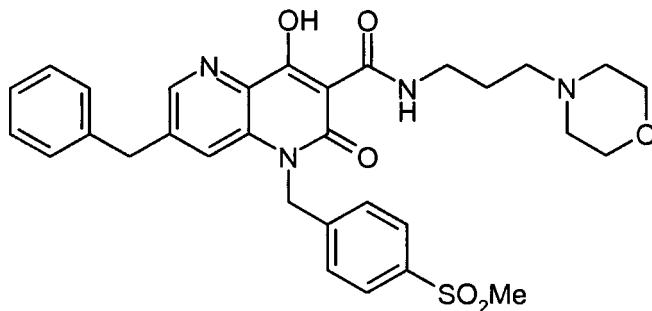
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,34 (1H, d a, J = 7 Hz), 8,59 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,35 (2H, t, J = 7 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7 Hz), 4,53 (1H, m), 4,17 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7 Hz), 2,42 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,01 (1H, m), 0,50 (2H, m), 0,40 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 404,1974. Encontrado: 404,1971.

Ejemplo 56: 7-Bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo y morfolin-4-ilacetaldehído (Duhamel, L. y col.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1968; 4423-4428), empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5, Etapas 1-3 y se obtuvo en forma de un cristal de color ámbar: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,54 (1H, d, $J = 1$ Hz), 8,45 (1H, a), 7,35-7,26 (4H, m), 7,20 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,72 (2H, a), 4,51 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,22 (2H, s), 4,02 (6H, a), 3,06 (4H, a), 1,46 (3H, t, $J = 7$ Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$: 438,2029. Encontrado: 438,2021.

Ejemplo 57: 7-Bencil-N-ciclobutil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

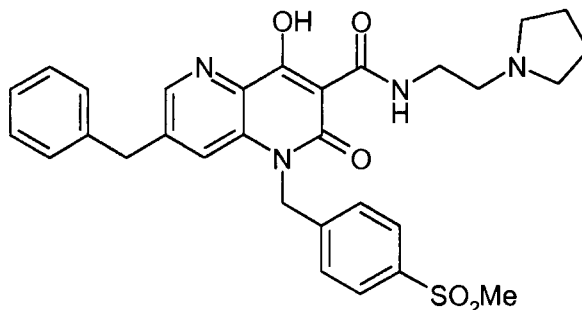
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,01 (1H, d a, $J = 5$ Hz), 8,70 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,39 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,30 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,21 (1H, m), 4,89 (2H, m), 4,52 (1H, m), 4,26 (4H, m), 4,07 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,09 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,81 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}^+$: 463,2345. Encontrado: 463,2343.

Ejemplo 58: 7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y N-(3-aminopropil)morfolina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 13,29 (1H, a), 10,31 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,30 (3H, m), 7,18 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,03 (2H, m), 5,40 (2H, a), 4,32 (2H, m), 4,06 (2H, s), 3,97 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,02 (3H, s), 2,87 (2H, m), 2,34

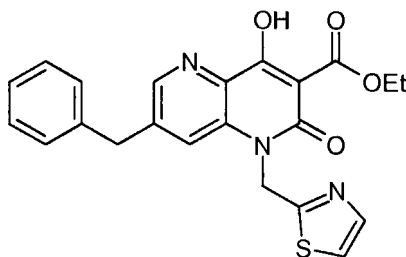
(2H, m); HRMS calc. para $C_{31}H_{34}N_4O_6S+H^+$: 591,2277. Encontrado: 591,2277.

Ejemplo 59: 7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



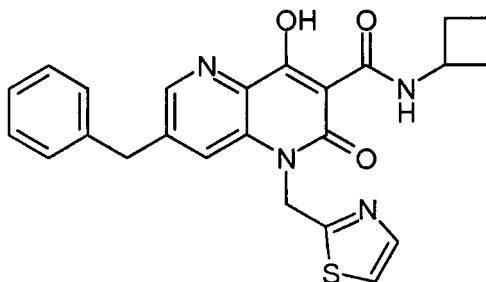
5 Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y N-(2-aminoetil)pirrolidina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 12,80 (1H, a), 10,44 (1H, t, J = 6 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (3H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,06 (1H, s), 7,01 (2H, m), 5,41 (2H, a), 4,05 (2H, s), 4,02 (2H, c, J = 6,6 Hz), 3,87 (2H, a), 3,36 (2H, t, J = 7 Hz), 3,02 (3H, s), 2,89 (2H, m), 2,24 (2H, a), 2,10 (2H, a); HRMS calc. para $C_{30}H_{32}N_4O_5S+H^+$: 561,2172. Encontrado: 561,2166.

Ejemplo 60: 7-Bencil-4-hidroxi-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



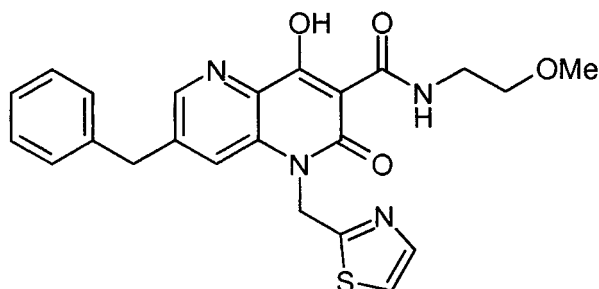
15 Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo y 2-tiazolcarboxaldehído, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5, Etapas 1-3 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 8,49 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,28-7,15 (5H, m), 5,69 (2H, s), 4,23 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, s), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{22}H_{19}N_3O_4S+H^+$: 422,1175. Encontrado: 422,1164.

Ejemplo 61: 7-Bencil-N-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



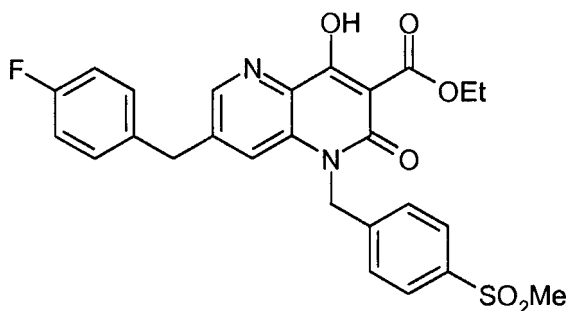
20 Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 10,27 (1H, d, J = 7), 8,56 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,28-7,16 (5H, m), 5,78 (2H, s), 4,41 (1H, m), 4,09 (2H, s), 2,29 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,71 (2H, m); HRMS calc. para $C_{24}H_{22}N_4O_3S+H^+$: 447,1491. Encontrado: 447,1487.

Ejemplo 62: 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



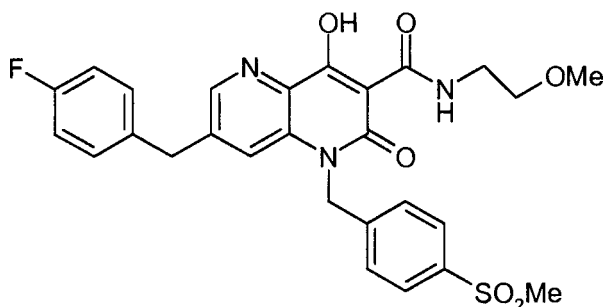
Este compuesto se preparó a partir de 7-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,21 (1H, t, J = 5 Hz), 8,56 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,28-7,22 (4H, m), 7,18 (1H, t, J = 7 Hz), 5,78 (2H, s), 4,09 (2H, s), 3,56-3,48 (4H, m), 3,28 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$: 451,1440. Encontrado: 451,1428.

Ejemplo 63: 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

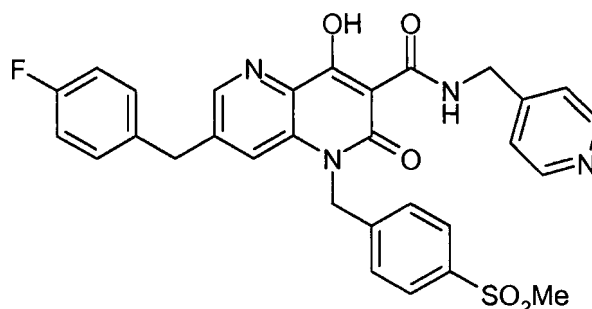


Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo y 4-metilsulfonyl benzaldehído, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5, Etapas 1-3 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,49 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,73 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (2H, dd, J = 8,2, 6 Hz), 7,04 (2H, t, J = 9 Hz), 5,51 (2H, s), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 4,04 (2H, s), 3,15 (3H, s), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz); EN^+EM : 511 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

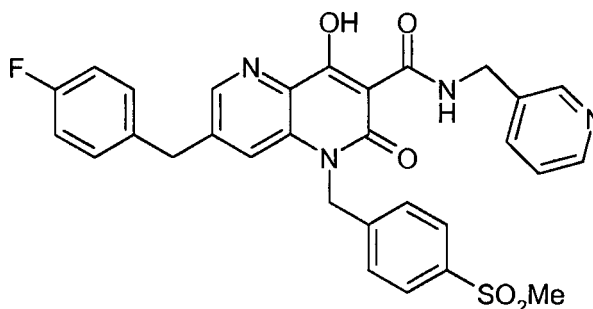
Ejemplo 64: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



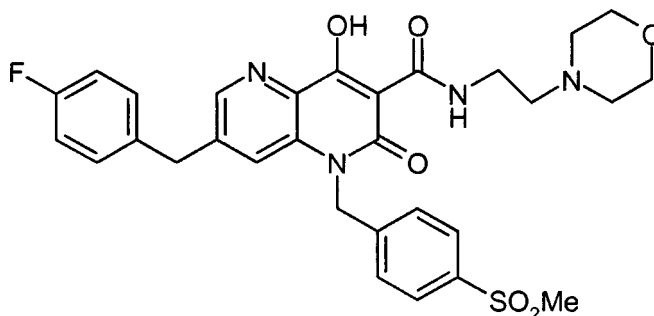
Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,22 (1H, t a, J = 5 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,01-6,98 (5H, m), 5,44 (2H, a), 4,02 (2H, s), 3,68 (2H, c, J = 5,2 Hz), 3,60 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,41 (3H, s), 3,03 (3H, s); EN^+EM : 540 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 65: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

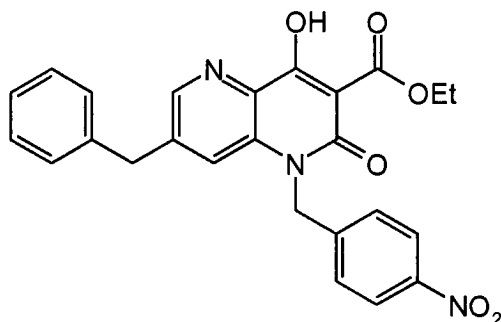
Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(aminometil)piridina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,59 (1H, t, J ~ 6 Hz), 8,64 (2H, d, J = 6 Hz), 8,62 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8 Hz), 7,06 (1H, s), 7,00 (4H, m), 5,43 (2H, a), 4,78 (2H, d, J = 6 Hz), 4,05 (2H, s), 3,04 (3H, s); EN⁺EM: 573 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 66. 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

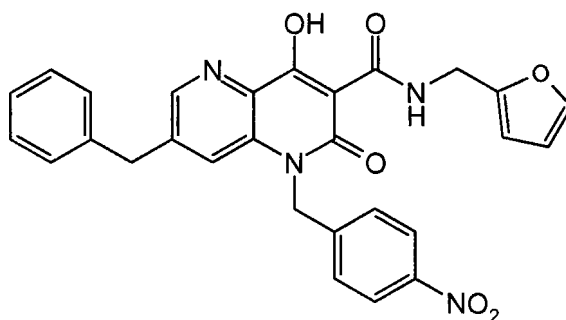
Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-(aminometil)piridina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,82 (1H, t a, J = 6 Hz), 8,79 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5 Hz), 8,61 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,07 (1H, s), 7,00 (4H, m), 5,44 (2H, a), 4,83 (2H, d, J = 6 Hz), 4,05 (2H, s), 3,04 (3H, s); EN⁺EM: 573 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 67: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-N-(2-morfolino-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

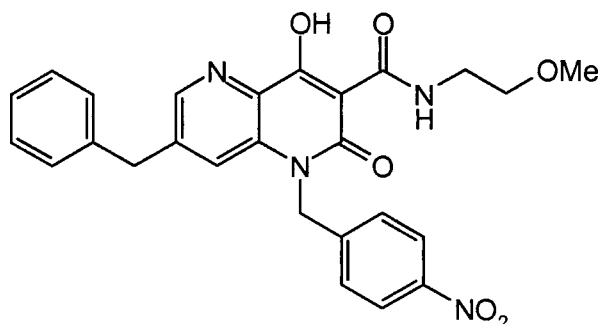
Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(4-morfolino)etilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 13,49 (1H, a), 10,45 (1H, t, J = 6 Hz), 8,57 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (1H, s), 7,00 (4H, m), 5,43 (2H, a), 4,31 (2H, m), 4,08 (2H, m), 4,02 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,97 (2H, m); EN⁺EM: 595 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 68: 4-Hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

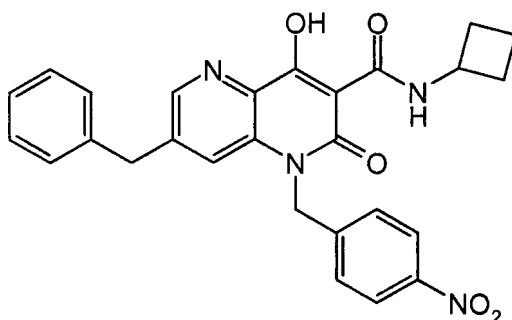
Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-bencilpiridin-2-carboxilato de etilo y 4-nitrobenzaldehído, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5, Etapas 1-3 y se obtuvo en forma de un sólido de color beige: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,14 (3H, m), 7,07 (2H, m), 5,43 (2H, a), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 3,92 (2H, s), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz); EN^+EM : 460 ($\text{M}+\text{H}^+$, 30).

Ejemplo 69: *N*-(2-Furanilmetil)-4-hidroxi-1-[4-nitrofenil]metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

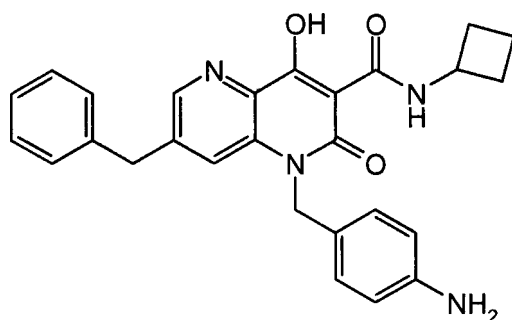
Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y furfurilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color beige: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,10 (1H, m a), 8,21 (1H, s), 8,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,13 (3H, m), 7,06 (2H, m), 6,39 (1H, s a), 6,27 (1H, d, J = 3 Hz), 5,48 (2H, a), 4,45 (2H, d, J = 5 Hz), 3,91 (2H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6+\text{H}^+$: 511,1618. Encontrado: 511,1609.

Ejemplo 70: 4-Hidroxi-*N*-[(metiloxi)etil]-1-[4-nitrofenil]metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

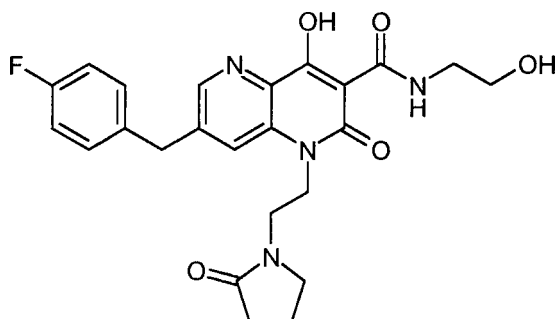
Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,69 (1H, a), 8,21 (1H, s), 8,10 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, s), 7,13 (3H, m), 7,07 (2H, m), 5,49 (2H, s a), 3,91 (2H, s), 3,41 (4H, m), 3,27 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6+\text{H}^+$: 489,1774. Encontrado: 489,1778.

Ejemplo 71: N-Ciclobutil-4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

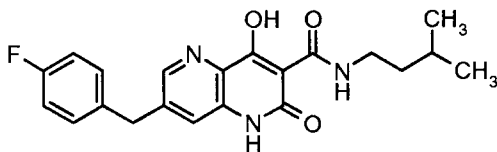
Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,21 (1H, s), 8,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,14 (3H, m), 7,08 (2H, m), 5,47 (2H, s a), 4,40 (1H, m), 3,91 (2H, s), 2,24 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,67 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}^+$: 485,1825. Encontrado: 485,1815.

Ejemplo 72: 1-[(4-Aminofenil)metil]-N-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

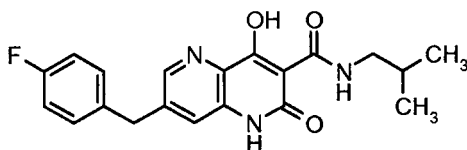
Este compuesto se preparó por hidrogenación de N-ciclobutil-4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida en THF en presencia de Pt al 3%-C. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color castaño mediante la adición de un equivalente de HCl conc., seguido de concentración al vacío y trituración con Et_2O : RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,76 (1H, a), 7,32-7,27 (8H, m), 7,16 (2H, d, J = 7,5 Hz), 5,57 (2H, s), 4,57 (1H, m), 4,19 (2H, s), 2,44 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,86 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}^+$: 455,2083. Encontrado: 455,2088.

Ejemplo 73: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

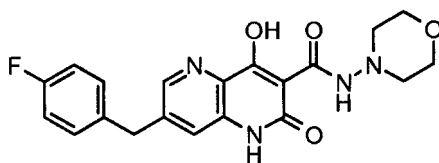
Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-hidroxietylamina por procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,38 (1H, m a), 8,60 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,00 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,36 (2H, t, J = 7 Hz), 4,15 (2H, s), 3,87 (2H, t, J = 5 Hz), 3,66 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 8 Hz), 3,45 (2H, t, J = 7 Hz), 2,37 (2H, t, J = 8 Hz), 2,00 (2H, m).

Ejemplo 74: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

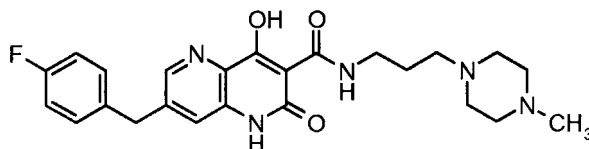
5 RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 11,75 (1H, s a), 10,30 (1H, s a), 8,39 (0,47H, s a), 8,20 (0,53H, s a), 7,36 (1H, s), 7,30-7,26 (2H, m), 7,14-7,10 (2H, m), 4,00 (2H, s a), 3,26-3,28 (2H, m), 1,62 (1H, t, J = 6,3 Hz), 1,43-1,37 (2H, m), 0,90 (3H, s), 0,88 (3H, s); HRMS calc. para C₂₁H₂₂FN₃O₃+H⁺: 384,1723. Encontrado 384,1721.

Ejemplo 75: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

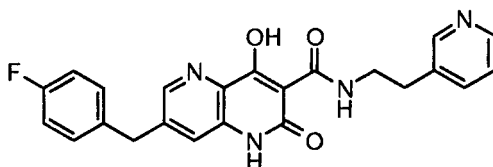
10 RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 11,90 (1H, s a), 10,40 (1H, s a), 8,44 (0,51H, s a), 8,20 (0,49H, s a), 7,37 (1H, s a), 7,31-7,27 (2H, m), 7,15-7,13 (2H, m), 4,01 (2H, s a), 3,15 (2H, s a), 1,79 (1H, s a), 0,91 (3H, s), 0,89 (3H, s); HRMS calc. para C₂₀H₂₀F₂N₃O₃+H⁺: 370,1567. Encontrado: 370,1559.

Ejemplo 76: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-4-morfolinil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

15 RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 12,94 (1H, s a), 11,77 (1H, s a), 10,10 (1H, s a), 8,20 (0,42H, s a), 8,16 (0,58H, s a), 7,35-7,23 (3H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 3,98 (2H, s), 3,67-3,61 (4H, m), 2,85-2,75 (4H, m); HRMS calc. para C₂₀H₁₉F₂N₄O₄+H⁺: 399,1469. Encontrado: 399,1459.

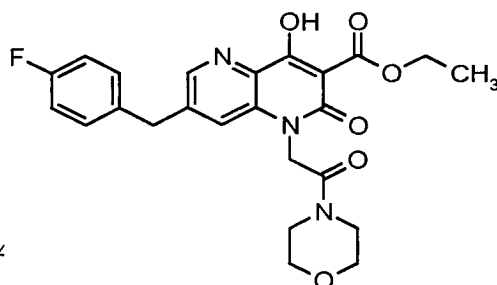
Ejemplo 77: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

20 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,81 (1H, s a), 10,76 (1H, s a), 10,11 (1H, s a), 8,17 (1H, s a), 7,35-7,25 (3H, m), 7,16-7,09 (2H, m), 3,98 (2H, s), 3,29-3,21 (2H, m), 2,48 (2H, s a), 2,40-2,29 (8H, m), 2,11 (3H, s), 1,65-1,56 (2H, m); HRMS calc. para C₂₄H₂₈FN₅O₃+H⁺: 454,2254. Encontrado: 454,2242.

Ejemplo 78: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(3-piridinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

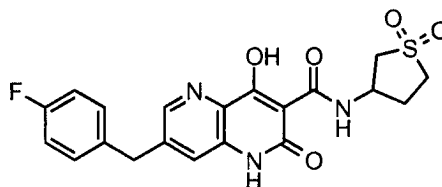
25 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,91 (1H, s a), 10,90 (1H, s a), 10,10 (1H, s a), 8,42 (1H, s), 8,39 (1H, s a), 8,20-8,15 (1H, m), 7,69-7,64 (1H, m), 7,35-7,25 (4H, m), 7,15-7,09 (2H, m), 3,98 (2H, s), 3,55-3,51 (2H, m), 2,85-2,79 (2H, m); HRMS calc. para C₂₃H₁₉FN₄O₃+H⁺: 419,1519. Encontrado: 419,1512.

Ejemplo 79: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



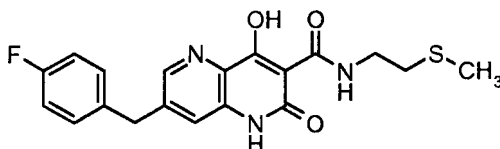
HRMS calc. para $C_{24}H_{24}FN_3O_6 + H^+$: 470,1727. Encontrado: 470,1743.

5 **Ejemplo 80:** *N*-(1,1-Dioxidotetrahydro-3-tienil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



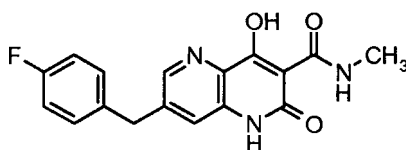
10 RMN 1H (d-TFA) δ 11,60 (1H, s a), 8,73 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,26-7,22 (2H, m), 7,11-7,07 (2H, m), 5,16-5,11 (1H, m), 4,38 (2H, m), 3,84-3,73 (1H, m), 3,65-3,44 (3H, m), 2,95-2,85 (1H, m), 2,69-2,59 (1H, m); HRMS calc. para $C_{20}H_{18}FN_3O_5S + H^+$: 432,1029. Encontrado: 432,1049.

Ejemplo 81: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



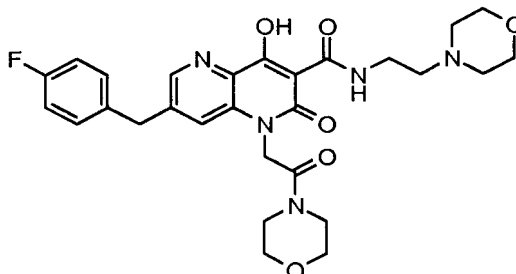
15 RMN 1H (d_6 -DMSO) δ : 10,45 (1H, s a), 8,45 (1H, s a), 7,41 (1H, s), 7,31-7,28 (2H, m), 7,16-7,12 (2H, m), 4,08 (2H, s), 3,56-3,51 (2H, m), 2,66 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 2,09 (3H, s); HRMS calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_3S + H^+$: 388,1131. Encontrado: 388,1125.

Ejemplo 82: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



20 RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 11,62 (1H, s a), 10,41 (1H, s a), 8,22 (1H, s a), 7,30-7,20 (3H, m), 7,14-7,05 (2H, m), 4,01 (2H, s a), 2,78 (3H, s a); HRMS calc. para $C_{17}H_{14}FN_3O_3 + H^+$: 328,1097. Encontrado: 328,1084.

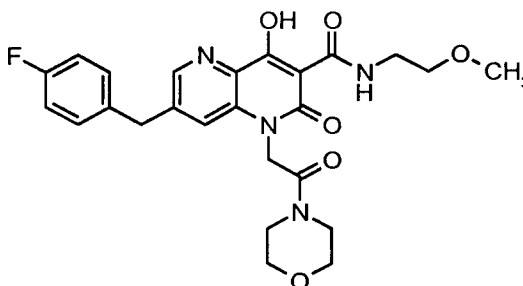
Ejemplo 83: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo de una manera similar al ejemplo 9 usando 2-(4-morfolino)etil- amina para dar un sólido de color blanco:

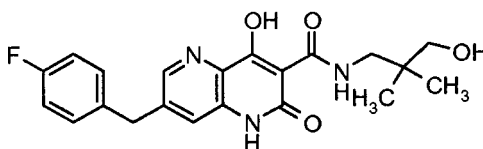
RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,34 (1H, m), 8,58 (1H, s), 7,14 (3H, m), 7,03 (2H, m), 4,93 (2H, s), 4,12 (2H, s), 3,86 - 3,99 (8H, m), 3,75 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,56 (4H, m), 3,40 (2H, t, $J = 5$ Hz), 2,93 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_6 + \text{H}^+$: 554,2415. Encontrado: 554,140

Ejemplo 84: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



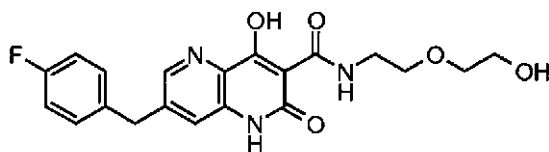
El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 83 usando 2-metoxietilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,10 (1H, m), 8,59 (1H, s), 7,14 (2H, m), 7,09 (1H, s), 7,03 (2H, m), 4,95 (2H, s), 4,12 (2H, s), 3,73 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,57 (6H, m), 3,39 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6 + \text{H}^+$: 499,1993. Encontrado: 499,1996.

Ejemplo 85: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



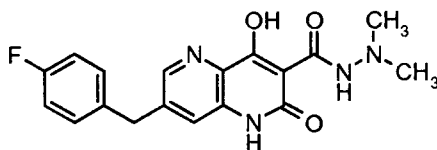
RMN ^1H (d_6 -DMSO) se observaron tautómeros δ 11,97 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 11,04 (1H, s a), 9,89 (1H, s), 8,18 (0,44H, s), 8,15 (0,56H, s), 7,36-7,23 (3H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 4,67 (0,57H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,56 (0,43H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,98 (2H, s), 3,16-3,13 (2H, m), 3,08-3,03 (2H, m), 0,84 (3H, s), 0,81 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$: 400,1672. Encontrado: 400,1665.

Ejemplo 86: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-[(2-hidroxietil)oxi]etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



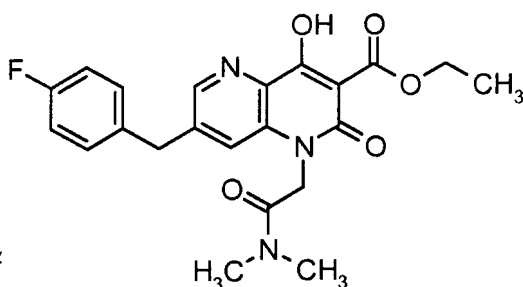
5 RMN ^1H (d_6 -DMSO) se observaron tautómeros δ 12,09 (1H, s a), 11,07 (1H, s a), 10,36 (1H, s a), 8,75 (0,5H, s a), 8,65 (0,5H, s a), 7,60-7,48 (3H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 4,85 (1H, s a), 4,23 (2H, s), 3,74-3,56 (8H, M); HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$: 402,1465. Encontrado: 402,1469.

Ejemplo 87: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N,N'*-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbohidrazida.



10 RMN ^1H (d_6 -TFA) δ 8,80 (1H, s), 8,47 (1H, s), 7,26-7,22 (2H, m), 7,13-7,08 (2H, m), 4,40 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,61 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3 + \text{H}^+$: 357,1363. Encontrado: 357,1351.

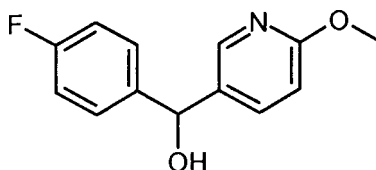
Ejemplo 88



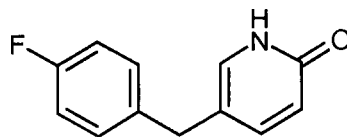
M+H calc.: 428,1622. M+H encontrado: 428,1616.

15 **Ejemplo 89:** 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

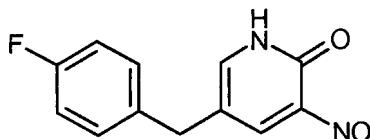
Etapas 1: Síntesis de (4-fluorofenil)[6-(metiloxi)-3-piridinil]metanol



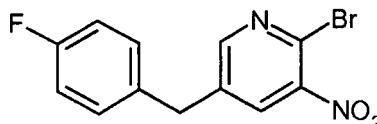
20 Una solución 2,5 M de *n*-BuLi en THF (181 ml, 0,452 mol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-bromo-2-(metiloxi)piridina (85 g, 0,452 mol) en THF (500 ml) enfriada a -65 °C. La temperatura interna se mantuvo a, o por debajo de -55 °C durante la adición; cuando se completó la adición, se añadió lentamente una solución de 4-fluorobenzaldehído (51 g, 0,411 mol) en THF (120 ml) manteniendo la temperatura a, o por debajo de, -50 °C. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y la mezcla se calentó a -15 °C y se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (1 l) y se lavó dos veces con una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un aceite de color ámbar claro: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,14 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,36 (2H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz), 7,05 (2H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,82 (1H, s), 3,94 (3H, s), 2,40 (1H, a).

Etapas 2-3: Síntesis de 5-[(4-fluorofenil)metil]-2(1H)-piridinona

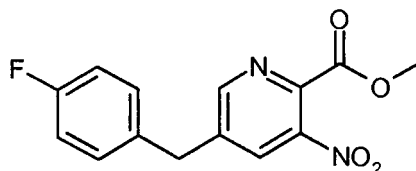
Una mezcla agitada de (4-fluorofenil)[6-(metiloxi)-3-piridinil]metanol (293 g, 1,26 mol), DCE (650 ml), TFA (650 ml) y trietilsilano (650 ml) se calentó a reflujo durante 5 h; el DCE se retiró por destilación y se añadieron ácido acético glacial (250 ml, 4,4 mol) y HBr al 48% (250 ml, 2,2 mol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 6,5 h, tiempo durante el cual se añadió más cantidad de HBr 48% (100 ml, 0,88 mol). La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida y la mezcla bifásica restante se separó. La fase superior, que contenía subproductos de silano de la etapa anterior, se descartó y la fase inferior se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con una solución 4 N a pH 8-9. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,39 (1H, a), 7,23 (4H, m), 7,08 (2H, m), 6,24 (1H, d, J = 9 Hz), 3,62 (2H, s); EN⁺EM: 204 (M+H⁺, 100).

Etapas 4: Síntesis de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-nitro-2(1H)-piridinona

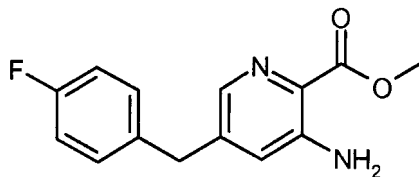
Una solución de HNO₃ al 90% (57 ml, 1,22 mol) se añadió lentamente a una solución agitada de 5-[(4-fluorofenil)metil]-2(1H)-piridinona (249 g, 1,22 mol) en TFA (750 ml). La solución se calentó a 75 °C durante 2 h, tiempo durante el cual se añadió más cantidad de HNO₃ al 90% (25 ml, 0,5 mol). Se añadió lentamente agua (1 l) y la mayoría del TFA se retiró por destilación. La mezcla se dejó enfriar a ta y el producto se aisló por filtración en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,76 (1H, a), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (2H, dd, J = 8,6, 5,7 Hz), 7,11 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,76 (2H, s); EN⁺EM: 249 (M+H⁺, 100).

Etapas 5: Síntesis de 2-bromo-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-nitropiridina

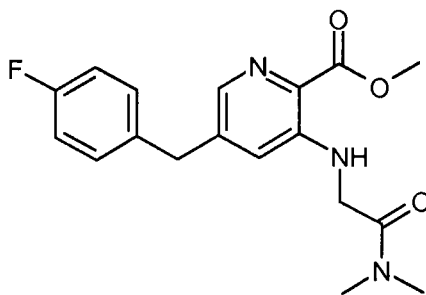
Una solución de POBr₃ (227 g, 0,79 mol) en tolueno (900 ml) se añadió lentamente a una suspensión agitada de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-nitro-2(1H)-piridinona (179 g, 0,72 mol) en tolueno (900 ml). La mezcla se calentó a reflujo; después se enfrió a ta y se añadió lentamente DMF (56 ml, 0,72 mol); la mezcla se calentó de nuevo a reflujo y después se dejó enfriar a ta durante una noche. Después de enfriar la mezcla en un baño de hielo, se añadió lentamente agua (500 ml), seguido de adición gota a gota de NaOH 4 N (450 ml, 1,76 mol). Todo el material insoluble se retiró por filtración y las dos fases líquidas se separaron. La fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,62 (1H, d, J = 2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2 Hz), 7,33 (2H, m), 7,12 (2H, m), 4,05 (2H, s); EN⁺EM: 313 (M+H⁺, 100), 311 (M+H⁺, 100).

Etapas 6: Síntesis de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridincarboxilato de metilo

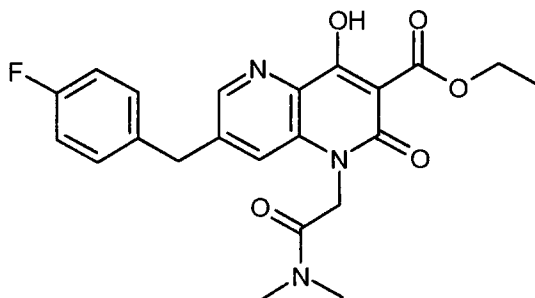
Una mezcla de bromo-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-nitropiridina (206 g, 0,66 mol), TEA (230 ml, 1,66 mol), (o-tol)₃P (5 g, 16,4 mmol) y Pd(OAc)₂ (3,7 g, 16,6 mmol) en MeOH (2 l) se calentó a 60-65 °C en una atmósfera de CO_(g) durante 33 h. Durante este tiempo, se añadieron cantidades adicionales de (o-tol)₃P (5 g, 16,4 mmol) y Pd(OAc)₂ (5,2 g, 23 mmol). La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida, se reconstituyó en EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto en forma de un aceite oscuro: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,71 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,14 (2H, m), 7,06 (2H, m), 4,10 (2H, s), 3,99 (3H, s); EN⁺EM: 291 (M+H⁺, 100).

Etapas 7: Síntesis de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo

Una mezcla de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridincarboxilato de metilo (200 g, 0,66 mol) y Pd al 10% sobre carbono de Degussa (agua al 50% en peso, 20 g) en THF (1,5 l) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 2 d. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se sometió de nuevo a condiciones de hidrogenación similares con Pd al 10% sobre carbono (30 g) a 45 °C durante 7 d. Durante este tiempo, se añadieron HCl conc. (14 ml, 0,17 mol) en MeOH (75 ml) y Pd al 10% sobre carbono (18 g) en aproximadamente tres porciones cada uno. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida, se reconstituyó en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se concentró y el material resultante se trituró con EtOAc para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,94 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,11 (2H, m), 6,98 (2H, m), 6,72 (1H, 1,5 Hz), 5,67 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,89 (2H, s); EN⁺EM: 261 (M+H⁺, 100).

Etapas 8-10: Síntesis de 3-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo

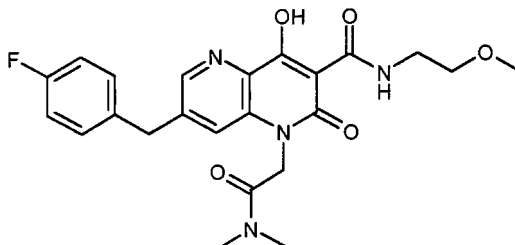
Una suspensión en agitación de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (60 g, 0,23 mol) en i-PrOAc (400 ml) se calentó a 30 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (35,3 ml, 0,254 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 30 °C; después se enfrió a ta y se inactivó lentamente con una solución 0,6 M de NaHCO₃ (512 ml, 0,32 mol). La mezcla bifásica resultante se separó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua; después se diluyó con CH₃CN (700 ml) y se destiló a aproximadamente la mitad de su volumen inicial. A la solución restante (aprox. 600 ml) se le añadieron K₂CO₃ (34,6 g, 0,255 mol), NaI (5,18 g, 34,6 mol) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (26,1 ml, 0,254 mol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3,5 h. La reacción se enfrió a 60 °C, se diluyó con MeOH (200 ml), se calentó a reflujo durante 2 h y después se destiló a aproximadamente la mitad de su volumen original. La mezcla restante se enfrió a 37 °C y se añadió agua (650 ml) durante 2 h con enfriamiento gradual a 15 °C. Se formó un precipitado, que se recogió por filtración y se lavó con agua. El secado de la torta de filtro en un horno de vacío proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, a), 7,89 (1H, s), 7,12 (2H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 6,98 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,68 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,93 (2H, s), 3,88 (2H, d, J = 4,2 Hz), 3,02 (3H, s), 3,01 (3H, s).

Etapas 11-12: Síntesis de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente cloruro de etil malonilo (27 ml, 0,21 mol) a una solución de 3-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (65,8 g, 0,19 mol) en DCE (350 ml) a ta. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, tiempo durante el cual se añadió más cantidad de cloruro de etil malonilo (10 ml, 78 mmol). Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió a ta, se lavó tres veces con una solución 0,8 M de NaHCO₃ y una vez con agua. La fase orgánica se diluyó con EtOH (50 ml), se destiló a aproximadamente el 30% de su volumen original y se enfrió a ta. Una solución de NaOEt 2,68 M en EtOH (70 ml, 0,188 mol) se añadió y después

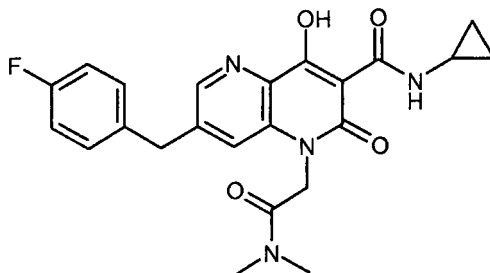
de agitar durante 10 min a ta, la mezcla se acidificó con HCl 1 N (190 ml, 190 mmol) y se diluyó con EtOH (600 ml). La mezcla se calentó a 70 °C; después se enfrió a 50 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,44 (1H, d, J = 1 Hz), 7,67 (1H, s), 7,31 (2H, dd, J = 8,7, 5,6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 8,7 Hz), 5,04 (2H, s), 4,21 (2H, c, J = 7 Hz), 4,11 (2H, s), 3,10 (3H, s), 2,80 (3H, s), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz); ES⁺MS: 426 (M-1, 100).

Etapa 13: Síntesis de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



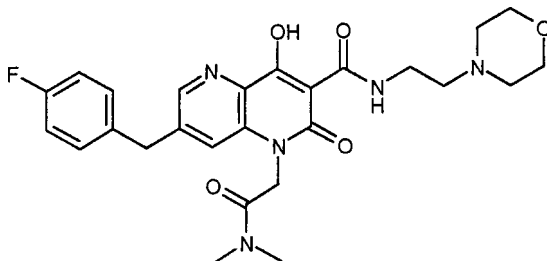
Una mezcla de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (49,2 g, 115 mmol) y 2-metoxietilamina (14,8 ml, 172 mmol) en NMP (400 ml) se calentó a 95-115 °C durante 1-2 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (600 ml) y se acidificó con HCl 1 N (72 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó durante una noche en un horno de vacío para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, t a, J = 5 Hz), 8,51 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 9, 6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 9 Hz), 5,12 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,54-3,44 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₅+H⁺: 457,1887. Encontrado: 457,1884.

Ejemplo 90: N-Ciclopropil-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

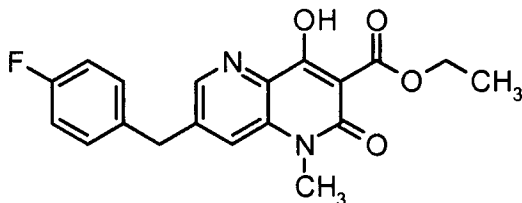


Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclopropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,96 (1H, a), 8,54 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,13 (2H, m), 7,04-7,00 (3H, m), 4,92 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,11 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,93 (1H, m), 0,86 (2H, m, J = 13, 7), 0,66 (2H, m); HRMS calc. para C₂₃H₂₃FN₄O₄+H⁺: 439,1781. Encontrado: 439,1774.

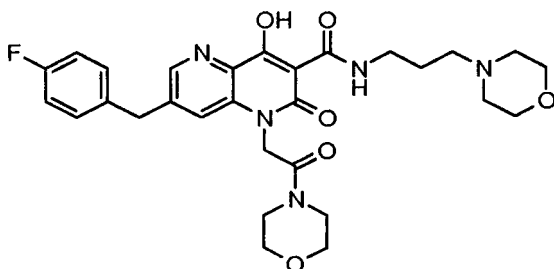
Ejemplo 91: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



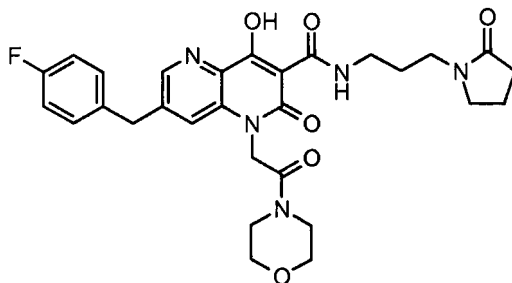
Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(2-aminoetil)morfolina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,15 (1H, t a), 8,54 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 9, 6 Hz), 7,05-7,01 (3H, m), 4,96 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,74 (4H, m), 3,56 (2H, c, J = 6 Hz), 3,13 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,59 (2H, t, J = 6 Hz), 2,52 (4H, m); HRMS calc. para C₂₆H₃₀FN₅O₅+H⁺: 512,2309. Encontrado: 512,2296.

Ejemplo 92: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

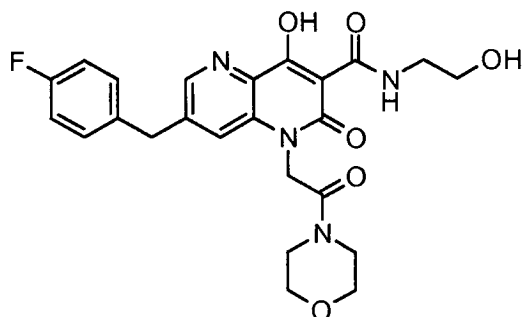
HRMS calc. para $C_{19}H_{17}FN_2O_4 + H^+$: 357,1250. Encontrado: 357,1244.

Ejemplo 93: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 83 usando N-(3-aminopropil)morfolina para dar un sólido de color limón sólido: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,14 (1H, m), 8,60 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,04 (2H, m), 4,94 (2H, s), 4,14 (2H, s), 4,00 (4H, m), 3,76 (2H, m), 3,70 (2H, m), 3,59 (8H, m), 3,14 (2H, t, J = 8 Hz), 2,89 (2H, m), 2,17 (2H, m); HRMS calc. para $C_{29}H_{34}FN_5O_6 + H^+$: 568,2571. Encontrado: 568,2571.

Ejemplo 94: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

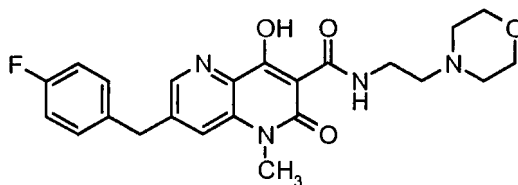
El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 83 usando 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona para dar un sólido de color blanco: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,15 (1H, m), 8,58 (1H, s), 7,14 (2H, m), 7,04 (3H, m), 4,96 (2H, s), 4,13 (2H, s), 3,74 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,57 (4H, m), 3,43 (6H, m), 2,49 (2H, t, J = 8 Hz), 2,06 (2H, m), 1,87 (2H, m); HRMS calc. para $C_{29}H_{32}FN_5O_6 + H^+$: 566,2415. Encontrado: 566,2411.

Ejemplo 95: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 83 usando etanolamina para dar un sólido de color blanco: RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 10,26 (1H, m), 8,52 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,13 (2H, m), 5,17 (2H, s),

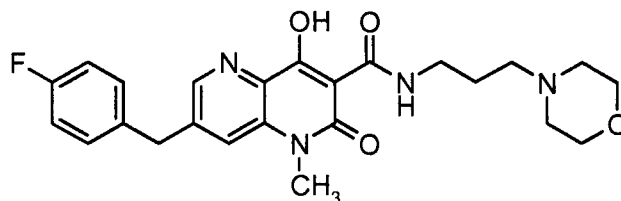
4,93 (1H, m), 4,13 (2H, s), 3,67 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,54 (4H, m), 3,40 (4H, m); HRMS calc. para $C_{24}H_{25}FN_4O_6+H^+$: 485,1836. Encontrado: 485,1828.

Ejemplo 96: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



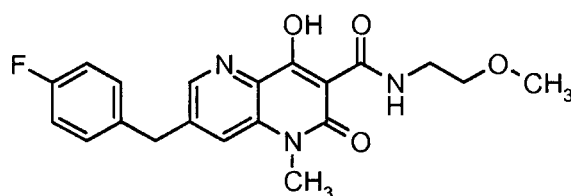
El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo de una manera similar al ejemplo 9 usando 2-(4-morfolino)etilamina para dar un cristal: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,55 (1H, m), 8,63 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,04 (2H, m), 4,16 (2H, s), 3,90 - 3,99 (6H, m), 3,80 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5 Hz), 2,93 (2H, m); HRMS calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_4+H^+$: 441,1938. Encontrado: 441,1927.

Ejemplo 97: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



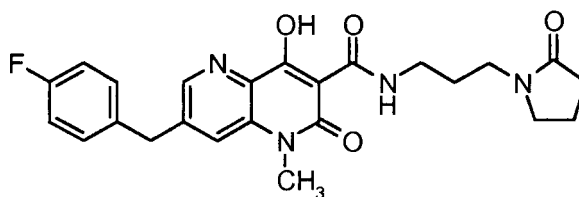
El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando N-(3-aminopropil)morfolina para dar un cristal: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,36 (1H, m), 8,60 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,04 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,99 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,56 (4H, m), 3,14 (2H, m), 2,88 (2H, m), 2,15 (2H, m); HRMS calc. para $C_{24}H_{27}FN_4O_4+H^+$: 455,2095. Encontrado: 455,2089.

Ejemplo 98: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



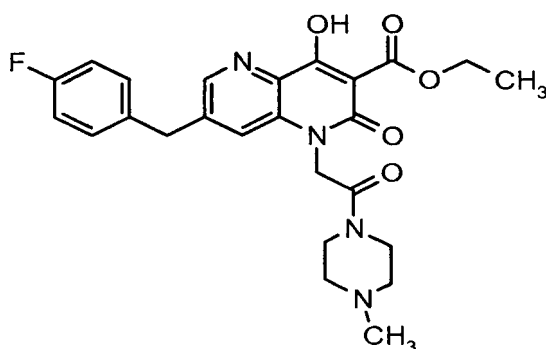
El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando 2-metoxietilamina para dar un sólido de color blanco: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,34 (1H, m), 8,59 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,17 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,14 (2H, s), 3,67 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,42 (3H, s); HRMS calc. para $C_{20}H_{20}FN_3O_4+H^+$: 386,1516. Encontrado: 386,1531.

Ejemplo 99: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



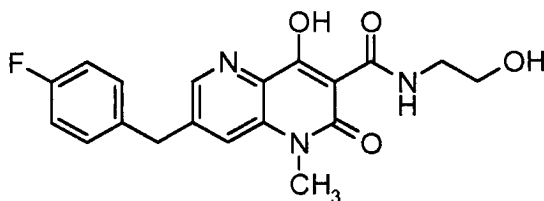
El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona para dar un cristal: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,29 (1H, m), 8,66 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,17 (2H, m), 7,04 (2H, m), 4,17 (2H, s), 3,60 (3H, s), 3,42-3,51 (6H, m), 2,56 (2H, t, J = 8 Hz), 2,10 (2H, m), 1,91 (2H, m); HRMS calc. para $C_{24}H_{25}FN_4O_4+H^+$: 453,1938. Encontrado: 453,1927.

Ejemplo 100: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



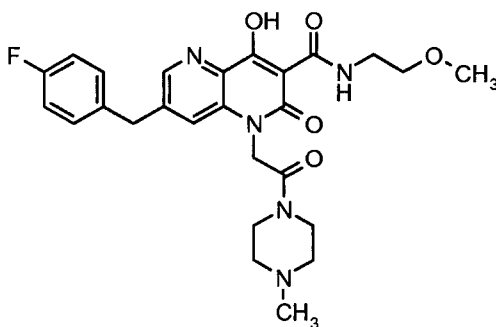
HRMS calc. para $C_{25}H_{27}FN_4O_5 + H^+$: 483,2043. Encontrado: 483,2035

5 **Ejemplo 101:** 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxiethyl)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



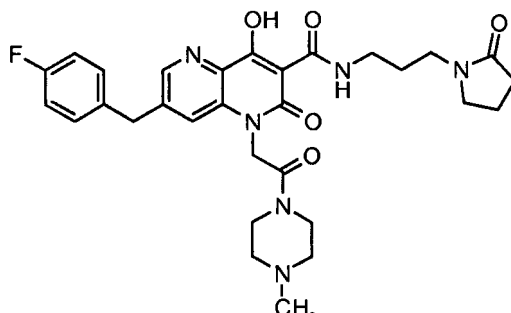
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando etanolamina para dar un sólido de color limón: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,47 (1H, m), 8,58 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,14 (2H, s), 3,86 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,59 (3H, s); HRMS calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_4 + H^+$: 372,1359. Encontrado: 372,1355.

Ejemplo 102: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo de una manera similar al ejemplo 9 usando 2-metoxietil- amina para dar un cristal: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,00 (1H, m), 8,59 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,02 (2H, m), 5,30 (1H, s a), 4,62 (2H, s a), 4,12 (2H, s), 3,57 - 3,66 (12H, m), 3,39 (3H, s), 2,90 (3H, s); HRMS calc. para $C_{26}H_{30}FN_5O_5 + H^+$: 512,2309. Encontrado: 512,2307.

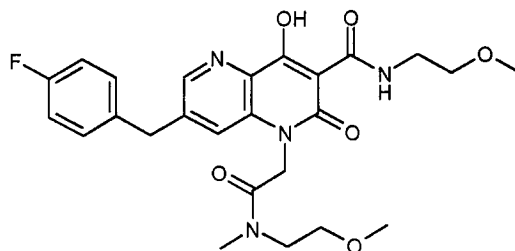
Ejemplo 103: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetil]-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



M+H calc.:

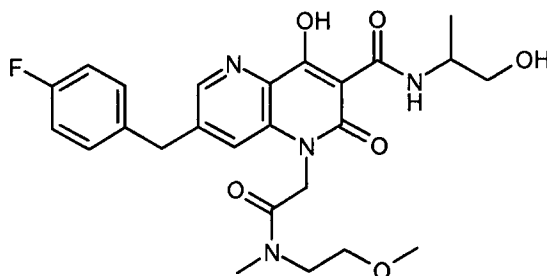
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 102 usando 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona para dar un aceite viscoso de color amarillo pálido: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,09 (2H, m), 8,56 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,01 (2H, m), 5,37 (1H, m), 4,60 (2H, m), 4,22 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,91 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,45 (7H, m), 3,31 (2H, m), 2,90 (3H, s), 2,46 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,86 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_5+\text{H}^+$: 579,2734. Encontrado: 579,2731.

- 10 **Ejemplo 104:** 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



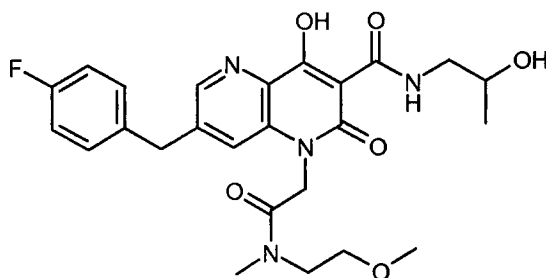
- 15 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil] amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria C-18; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) mezcla de rotámeros δ 10,20 (1H, a), 8,55 y 8,50 (1H, s), 7,34 y ~7,10 (1H, s), 7,15-6,97 (4H, m), 5,21 y 4,98 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,64-3,41 (8H, m), 3,40 y 3,39 (3H, s), 3,34 y 3,32 (3H, s), 3,17 y 2,97 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_6+\text{H}^+$: 501,2149. Encontrado: 501,2140.

- 20 **Ejemplo 105:** ($\pm$)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-hidroxi-1-metiletil]-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil] amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



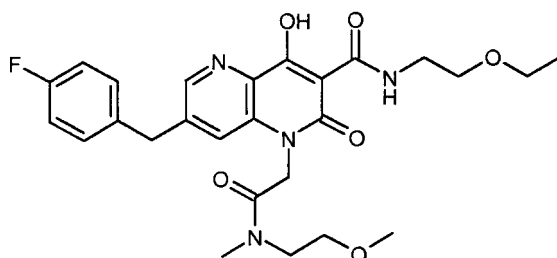
- 25 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato y ($\pm$)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5, Etapa 4 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) mezcla de rotámeros δ 10,21 y 10,19 (1H, d a), 8,55 y 8,49 (1H, s), 7,33 y ~7,10 (1H, s), 7,12-6,97 (4H, m), 5,21 y 4,97 (2H, m), 4,27 (1H, m), 4,09 (2H, s), 3,80-3,50 (6H, m), 3,34 y 3,32 (3H, s), 3,17 y 2,97 (3H, s), 1,30 y 1,29 (3H, d, $J = 7$ Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_6+\text{H}^+$: 501,2149. Encontrado: 501,2160.

Ejemplo 106: (±)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2-hidroxipropil)-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

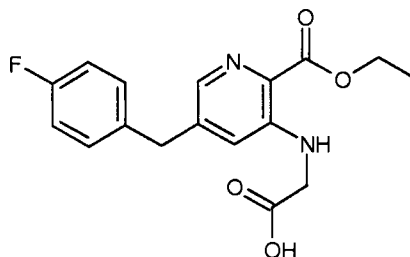


Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato y (±)-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) mezcla de rotámeros δ 10,35 y 10,30 (1H, t a), 8,54 y 8,49 (1H, s), 7,33 y ~7,10 (1H, s), 7,15-6,97 (4H, m), 5,21 y 4,98 (2H, m), 4,09 (2H, s), 4,05 (1H, m), 3,50-3,30 (7H, m), 3,34 y 3,32 (3H, s), 3,17 y 2,97 (3H, s), 1,26 (3H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₉FN₄O₆+H⁺: 501,2149. Encontrado: 501,2141.

Ejemplo 107: N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

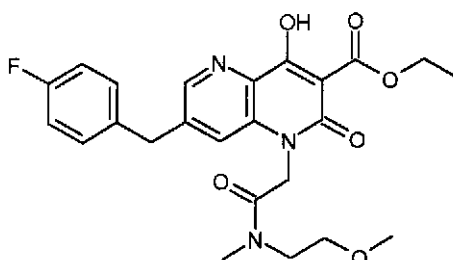


Etapas 1: Síntesis de N-[2-[(etiloxi)carbonil]-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-piridinil]glicina



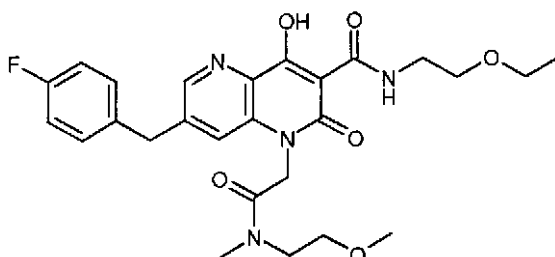
Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo y ácido glioxílico monohidrato, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapa 1 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 13,1 (1H, a), 7,91 (1H, t, J = 5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1 Hz), 7,29 (2H, dd, J = 9, 6 Hz), 7,09 (1H, t, J = 9 Hz), 7,02 (1H, s), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 3,92 (2H, d, J = 5 Hz), 3,90 (2H, s), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 333 (M+1).

Etapas 2-4: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



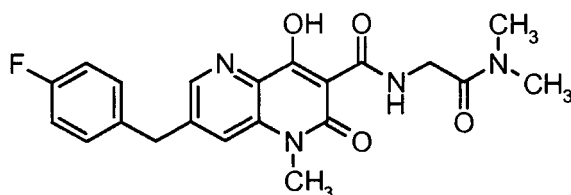
- 5 Este compuesto se preparó a partir de N-[2-(etilo)carbonil]-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-piridinil]glicina y metil[2-(metiloxi)etil]amina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 2-4. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: AP-EM: 470 (M-1, 100).

Etapas 5: Síntesis de N-[2-(etilo)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



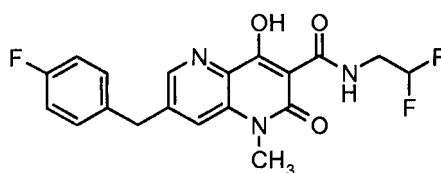
- 10 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil] amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-etoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) mezcla de rotámeros δ 10,20 (1H, a), 8,56 y 8,52 (1H, s), 7,38 y 7,10 (1H, s), 7,16-7,09 (2H, m), 7,04-6,98 (2H, m), 5,21 y 4,98 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,74-3,50 (10H, m), 3,34 y 3,32 (3H, s), 3,18 y 2,97 (3H, s), 1,22 y 1,23 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₆H₃₁FN₄O₆+H⁺: 515,2306. Encontrado: 515,2293.

Ejemplo 108: N-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



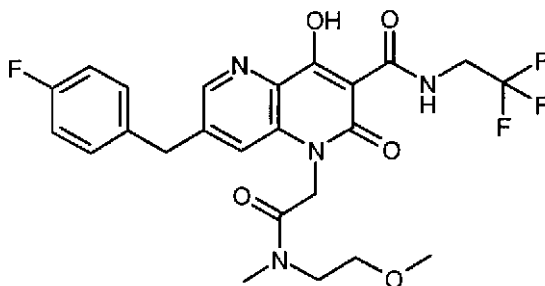
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando N',N'-dimetilglicinamida para dar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,89 (1H, m), 8,58 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,26 (2H, d, J = 5 Hz), 4,14 (2H, s), 3,59 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,03 (3H, s); HRMS calc. para C₂₁H₂₁FN₄O₄+H⁺: 413,1625. Encontrado: 413,1617.

Ejemplo 109: N-(2,2-Difluoroetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



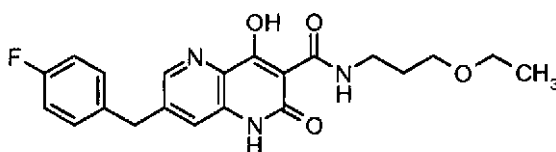
El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando 2,2-difluoroetilamina para dar un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,45 (1H, m), 8,65 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,04 (2H, m), 5,97 (1H, m), 4,16 (2H, s), 3,84 (2H, m), 3,61 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 392,1222. Encontrado: 392,1222.

5 **Ejemplo 110: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo- N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**



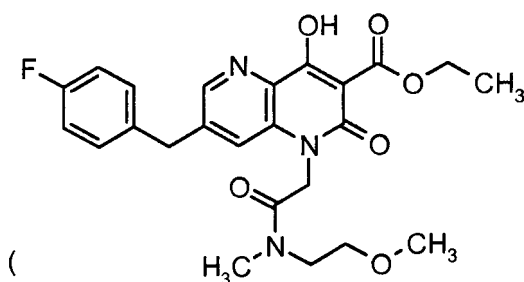
10 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil] amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2,2,2-trifluoroetilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se recrystalizó en una mezcla de DMSO y EtOH. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) mezcla de rotámeros δ 10,53 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,77 y 7,59 (1H, s), 7,29 (2H, m), 7,12 (2H, t a, $J = 8$ Hz), 5,20 y 5,16 (2H, s), 4,27 (2H, a), 4,12 (2H, s), 3,63 y 3,57 (2H, m a), 3,40-3,20 (2H, m), 3,33 y 3,22 (3H, s), 3,16 y 2,81 (3H, s); AP $^+$ EM: 525 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

15 **Ejemplo 111: N-[3-(Etiloxi)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

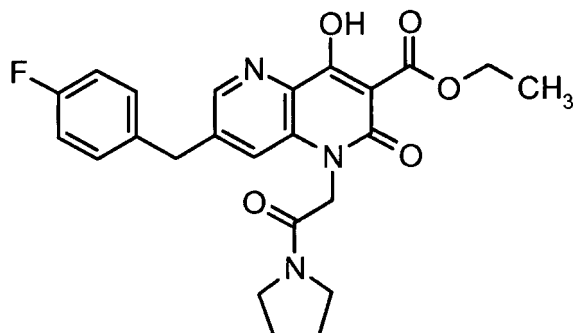


RMN ^1H (d_6 -DMSO) se observaron tautómeros δ 11,83 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 10,80 (1H, s a), 10,10 (1H, s a), 8,18 (0,47H, s), 8,14 (0,53H, s), 7,36-7,23 (3H, m), 7,14-7,07 (2H, m), 3,98 (2H, s), 3,43-3,23 (6H, m), 1,75-1,64 (2H, m), 1,09 (3H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4+\text{H}^+$: 400,1673. Encontrado: 400,1681.

20 **Ejemplo 112**

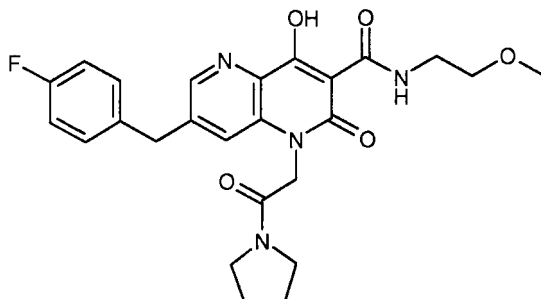


AP-EM: 470(M-H, 100)

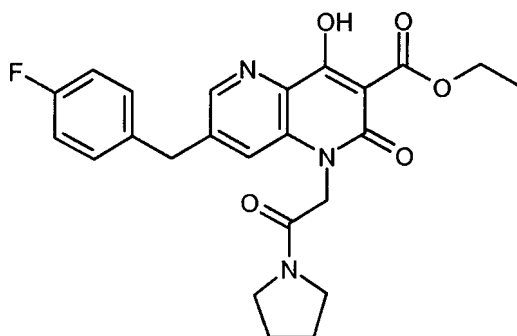
Ejemplo 113

AP-EM: 452 (M-H, 100)

5 **Ejemplo 114:** 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

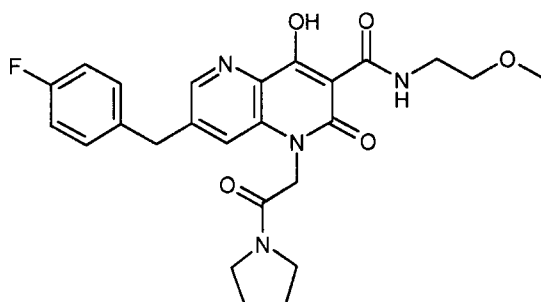


Etapas 1-4: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo



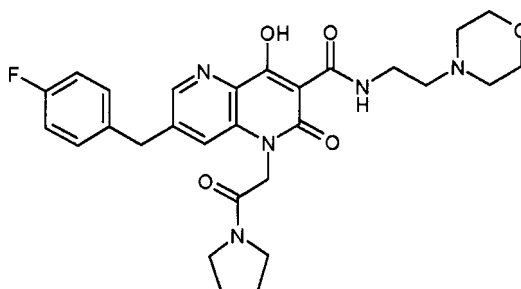
- 10 Este compuesto se preparó a partir de *N*-{2-[(etiloxi)carbonil]-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-piridinil}glicina y pirrolidina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 2-4 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: AP-EM: 452 (M-1, 100).

Etapas 5: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



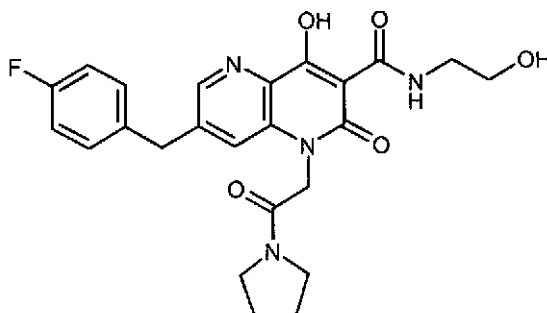
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 110 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,18 (1H, t a, J = 5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 7,15 (2H, dd, J = 9, 5 Hz), 7,07 (1H, s), 7,02 (2H, t, J = 9 Hz), 4,88 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,64 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,39 (3H, s), 2,03 (2H, m), 1,90 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5 + \text{H}^+$: 483,2044. Encontrado: 483,2055.

Ejemplo 115: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(2-aminoetil)morfolina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de una espuma rígida de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,39 (1H, m a), 8,55 (1H, s), 7,15 (3H, m), 7,02 (2H, t, J = 9 Hz), 4,85 (2H, s), 4,12 (2H, s), 3,98 (4H, a), 3,88 (2H, c, J = 6 Hz), 3,72 (2H, a), 3,54 (2H, t, J = 7 Hz), 3,45 (2H, t, J = 7 Hz), 3,35 (2H, t, J = 6 Hz), 2,92 (2H, a), 2,06 (2H, m, J = 7 Hz), 1,90 (2H, m, J = 7 Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_5 + \text{H}^+$: 538,2466. Encontrado: 538,2460.

Ejemplo 116: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxiethyl)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/ agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,27 (1H, t, J = 5 Hz), 8,51 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,31 (2H, dd, J = 9, 6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 9 Hz), 5,03 (2H, s), 4,90 (1 H, a), 4,12 (2H, s), 3,58 (2H, t, J = 6 Hz), 3,54 (2H, m), 3,42 (2H, t, J = 7 Hz), 3,40 (2H, t, J = 7 Hz), 1,96 (2H, m, J = 7 Hz), 1,80 (2H, m, J = 7 Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5 + \text{H}^+$: 469,1887. Encontrado: 469,1896.

Ejemplo 117A: Actividad Biológica

Ensayo de células MT4

Procedimiento experimental

La actividad antiviral del VIH y la citotoxicidad inducida por compuesto se midieron en paralelo por medio de un procedimiento basado en yoduro de propidio en la línea de células transformadas por virus linfotrópico de células T humanas MT4. Alícuotas de los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en medio (RPMI 1640, suero fetal de ternera al 10% (FCS), y gentamicina) en placas de 96 pocillos (Costar 3598) usando un Cetus Pro/Pette. Células MT4 en crecimiento exponencial se recogieron y se centrifugaron a 1000 rpm durante 10 min en una centrífuga Jouan (modelo CR 4 12). Los sedimentos celulares se resuspendieron en medio recién preparado (RPMI 1640, FCS al 20%, IL- 2 al 20%, y gentamicina) a una densidad de 5×10^5 células/ml. Alícuotas de células se infectaron

mediante la adición de VIH-1 (cepa IIB) diluido para dar una multiplicidad de infección viral de 100 x TCID₅₀. Una alícuota de células similar se diluyó con medio para proporcionar un control de infección simulada. La infección de las células se dejó que avanzara durante 1 h a 37 °C en una incubadora de cultivo de tejido con atmósfera de CO₂ al 5% humidificada. Después de la incubación de 1 h las suspensiones de virus/células se diluyeron 6 veces con medio recién preparado y se añadieron 125 ml de la suspensión celular a cada pocillo de la placa que contenía el compuesto de diluido previamente. Después las placas se colocaron en una incubadora de cultivo de tejido con CO₂ al 5% humidificado durante 5 días. Al final del periodo de incubación, se estimó el número de células y por lo tanto citopatía inducida por VIH mediante cualquiera de (A) tinción con yoduro de propidio, o por un (B) procedimiento de tinción de tetrazolio MTS (ref. 5).

Para la lectura de yoduro de propidio, se añadieron 27 ml de Nonidet-40 al 5% a cada pocillo de la placa de incubación. Después de mezclar vigorosamente con un pipeteador de puntas múltiples Costar, 60 ml de la mezcla se transfirieron a placas de 96 pocillos con filtro de fondo. Las placas se analizaron en un instrumento de ensayo automatizado (Screen Machine, Idexx Laboratories). El control y patrón usado fue 3'-azido-3'-desoxitimidina ensayado en un intervalo de concentración de 0,01 a 1 mM en cada ensayo. El intervalo esperado de valores de CI₅₀ para la 3'-azido-3'-desoxitimidina es de 0,04 a 0,12 mM. El ensayo hace uso de un colorante de yoduro de propidio para estimar el contenido de ADN de cada pocillo.

Para la lectura de MTS, se añadieron 20 ml de reactivo CellTiter 96 AQ One Solution (Promega #G3582) a cada pocillo. 75 minutos después de la adición del reactivo MTS, se leyó la absorbancia a 492 nm utilizando un lector de placas de 96 pocillos Tecan Sunrise.

Análisis

El efecto antiviral de un compuesto de ensayo se expresa como una CI₅₀, es decir la concentración inhibidora que produciría un descenso del 50% en el efecto citopático inducido por VIH. Este efecto se mide por la cantidad de compuesto de ensayo que se necesita para restaurar el 50% del crecimiento celular de células MT4 infectadas por VIH, en comparación con las células MT4 no infectadas de control. La CI₅₀ se calculó con el programa Automated Curve Fitting Program, versión 5.00, de 10 de julio de 1995 de RoboSage.

Se promediaron los resultados (unidades de fluorescencia relativa, Ufr, o valores DO), de los pocillos que contenían células no infectadas o células infectadas sin compuesto para cada placa de ensayo. Para las mediciones de la citotoxicidad inducida por compuesto, se compararon los resultados de los pocillos que contenían diversas concentraciones del compuesto y células no infectadas con el promedio de las células no infectadas sin tratamiento con el compuesto. El porcentaje de células restantes se determina mediante la siguiente fórmula:

Porcentaje de células restantes = (células no infectadas tratadas con compuesto, valores de Ufr, o DO/células no infectadas sin tratar) x 100.

Un nivel del porcentaje de células restantes del 79% o menos indica un nivel significativo de citotoxicidad inducida directamente por el compuesto a esa concentración. Cuando se produce esta circunstancia, los resultados de los pocillos infectados tratados con compuesto a esta concentración no se incluyen en el cálculo de la CI₅₀.

Para mediciones de la actividad antiviral del compuesto, los resultados de los pocillos que contenían diversas concentraciones de compuesto y células infectadas se comparan con el promedio de las células infectadas y no infectadas sin tratamiento con compuesto. El porcentaje de inhibición del virus se determina por la siguiente fórmula:

Porcentaje de inhibición del virus = $(1 - ((\text{promedio de células no infectadas sin tratar} - \text{células infectadas tratadas}) / (\text{promedio de células no infectadas sin tratar} - \text{promedio de células infectadas sin tratar}))) \times 100$

Referencias:

1. Averett, D.R., Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays, J. Virol. Methods 23: 263-276, 1989.
2. Schwartz, O., y col., A rapid and simple colorimetric test for the study of anti-HIV agents, AIDS Res. and Human Retroviruses 4 (6): 441-447, 1988.
3. Daluge, S.M., y col., 5-chloro-2'-3'-deoxy-3'-fluorouridine (935U83), a selective anti-human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile. Antimicro. Agents and Chemother. 38 (7): 1590-1603, 1994.
4. Dornsife, R.E., y col., Anti-human immunodeficiency virus synergism by zidovudine (3'-azidothymidine) and didanosine (dideoxyinosine) contrasts with the additive inhibition of normal human marrow progenitor cells, Antimicro. Agents and Chemother. 35 (2): 322-328, 1991.
5. Promega Technical Bulletin N° TB245. CellTiter 96 AQ One Solution Cell Proliferation Assay.

Resultados

Los compuestos de la presente invención tienen actividad anti-VIH en el intervalo de CI₅₀ = 1-1.000 nM

Ejemplo 117B: Actividad BiológicaEnsayo informador de vector de VIH pseudotipado que expresa luciferasa

La expresión de luciferasa informadora a continuación de la integración viral se llevó a cabo esencialmente como se describe en Jármy, G. y col., J. Medical Virology, 64: 223-231, 2001.

5 Resultados

Los compuestos de la presente invención tienen actividad anti-VIH en el intervalo de $CI_{50} = 1 - 1.000 \text{ nM}$.

Tabla 1: Valores de CI_{50} para los compuestos ilustrativos

Número de Ejemplo	CI_{50} (nM)
2	a*
9	a
10	a
12	a
17	b**
28	a
36	a
37	a
45	a
49	a
50	a
54	a
62	a
64	a
83	b
84	a
85	a
86	a
89	a
91	b
93	b
94	b
95	b
96	a
97	a
98	a
99	a
101	a
102	a
104	a
105	a
106	a
107	a
124	a
162	a
200	a
237	a
428	a
429	a
465	a
467	a
516	a

(Continuación)	
Número de Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
576	a

*Cl₅₀<10 nM**Cl₅₀=10-25 nM

La Cl₅₀ para *N*-[2-(Dietilamino) etil]-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida (documento WO 2004024693) en este ensayo fue > 150 nM.

5 **Ejemplo 118: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.**

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo 681, el compuesto del título se preparó con un rendimiento del 94% en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,24 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,16-7,02 (m, 8 H), 6,79 (s, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,75 (m, 4 H), 3,50-3,44 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,18 (m, 4 H); EM *m/z* 423 (M+1).

Ejemplo 119: 7-Bencil-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 8, etapas 2-4, usando acetona en lugar de (2-oxopirrolidin-1-il)acetaldehído y 3-amino-5-bencil-2-piridincarboxilato de etilo en lugar de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo para dar un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,62 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,20-7,39 (5H, m), 5,39 (1H, a), 4,18 (2H, s), 4,02 (3H, s), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₂₀N₂O₄+H⁺: 353,1501. Encontrado: 353,1504.

15 **Ejemplo 121: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 98%. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,26 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 7,16-7,02 (m, 8 H), 6,79 (s, 1 H), 4,86 (t, J = 4,8, 1H), 3,99 (s, 2 H), 3,75 (m, 4 H), 3,50 (m, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 3,18 (m, 4 H); EM *m/z* 519 (M+1).

20 **Ejemplo 122: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxibutil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-amino-2-butanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, J = 7,48 Hz, 3 H) 1,33 - 1,48 (m, 2 H) 1,49 - 1,59 (m, 4 H) 1,60 - 1,75 (m, 4 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 3,17-3,27(m, 1 H) 3,33-3,42 (m, 4H) 3,45-3,59 (m, 2H) 4,16-4,24 (m, 4H) 4,96 (d, J = 5,26 Hz, 1 H) 7,14 (ddd, J = 8,95, 6,63, 2,11 Hz, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,44 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 17,22 (s, 1 H); EN⁺EM: 539 (M+H⁺).

30 **Ejemplo 123: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

35 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-2-amino-4-metil-1-pentanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color rosa: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (dd, J = 6,42, 1,79 Hz, 6 H) 1,39 - 1,49 (m, 2 H) 1,55 (d, J = 5,48 Hz, 4 H) 1,59 - 1,75 (m, 5 H) 2,35 - 2,45 (m, 2 H) 3,37 (d, J = 8,00 Hz, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 4,04 - 4,13 (m, 1 H) 4,19 (s, 4 H) 4,93 (s, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,41 (dd, J = 8,74, 5,58 Hz, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,31 (d, J = 8,63 Hz, 1 H) 17,26 (s, 1 H); EN⁺EM: 567 (M+H⁺).

Ejemplo 124: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.

40 De una manera similar a la descrita en el ejemplo 474, a partir de 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (757 mg, 1,90 mmol descrita en el ejemplo 576) e hidróxido sódico 1 N (1,84 ml) se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico (626 mg, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,12-7,07 (m, 2 H), 4,83 (m, 1 H), 4,10-4,03 (m, 4 H), 3,91 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,25-3,22 (m, 2 H), 1,07-1,03 (m, 5 H); EM *m/z* 422 (M+23).

Ejemplo 125: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,21 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,86 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,37 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 1,86 (m, 2 H); EM *m/z* 430 (M+1).

Ejemplo 126: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2 H), 7,00 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 2,99 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,87 (m, 2 H); EM *m/z* 400 (M+1).

Ejemplo 127: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 4,24 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,38 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 1,89 (m, 2 H); EM *m/z* 444 (M+1).

Ejemplo 128: 7-(4-fluorobencil)-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

Etapas 1: Síntesis de 5-(4-fluorobencil)-3-[(4-fluorofenil)amino]piridin-2-carboxilato.

En un matraz seco de 100 ml, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 3-amino-5-(4-fluorobencil)piridin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,73 mmol) descrito en ejemplo 1, Cs₂CO₃ (333 mg, 1,02 mmol), Pd₂dba₃ (20,1 mg, 0,022 mmol) y Xantphos (38,2 mg, 0,066 mmol). Se añadieron dioxano (15 ml) y 1-fluoro-4-yodobenceno (0,25 ml, 2,19 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h o hasta que se consideró completa por TLC (7:3 hexanos: acetato de etilo). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite eluyendo con diclorometano y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (elusión de gradiente acetato de etilo al 0-45%/hexanos) proporcionó 5-(4-fluorobencil)-3-[(4-fluorofenil)amino]piridin-2-carboxilato de etilo (193 mg, rendimiento del 72%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,35 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,10-6,99 (m, 6 H), 6,96-6,93 (m, 2 H), 4,46 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM *m/z* 369 (M+1).

Etapas 2: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

A una solución de 5-(4-fluorobencil)-3-[(4-fluorofenil)amino]piridin-2-carboxilato de etilo (456 mg, 1,24 mmol) en 1,2-dicloroetano se le añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (0,18 ml, 2,36 mmol) y la solución de color amarillo resultante se calentó a reflujo durante 1 hora o hasta que se consideró completa por TLC (metanol al 5%/diclorometano). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico para producir 3-[(3-etiloxi)-3-oxopropanoil](4-fluorofenil)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (477 mg, rendimiento del 80%) en forma de una mezcla de rotámeros. El aceite de color amarillo se llevó hacia adelante sin purificación adicional o se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elusión de metanol al 0-12%/diclorometano). Los datos espectrales fueron coherentes con el producto esperado en forma de una mezcla de rotámeros. EM *m/z* 505 (M+23).

Se disolvió 3-[(3-etoxi)-3-oxopropanoil](4-fluorofenil)amino]-5-(4-fluorobencil)piridin-2-carboxilato de etilo (477 mg, 0,99 mmol) en etanol (50 ml) y se añadió etóxido sódico (0,91 ml de una solución 2,4 M). La solución se agitó hasta que la reacción se consideró completa por CL-EM y la suspensión se concentró a presión reducida. Una pequeña cantidad de agua se añadió y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a un pH de 3 y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración al vacío para producir 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (368 mg, rendimiento del 85%). RMN ¹H (metanol-d₄/CDCl₃) δ 8,19 (s, 1 H), 7,17-7,06 (m, 4 H), 6,94-6,83 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM *m/z* 459 (M+23).

Ejemplo 129: 7-[(2,4-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 2,4-difluorobenzaldehído y 5-bromo-2-metoxipiridina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 132, Etapas 1-7. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,38 (1H, s a), 7,47-7,43 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,28-7,22 (1H, m), 7,10-

7,06 (1H, m), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 (2H, s), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{18}H_{14}F_2N_2O_4 + H^+$: 361,1000. Encontrado 361,0987.

Ejemplo 132: 7-[(3,4-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Etapas 1: Síntesis de 5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridinol

- 5 Este compuesto se preparó a partir de 3,4-difluorobenzaldehído y 5-bromo-2-metoxipiridina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 89, Etapas 1-4. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 12,79 (1H, s a), 8,35 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,41-7,31 (2H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 3,77 (2H, s); EN ^+EM : 267 (M+H $^+$, 100).

Etapas 2: Síntesis de 2-cloro-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitropiridina

- 10 Una mezcla de 5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridinol (10,49 g, 39,40 mmol) y oxidocloruro de fósforo (18 ml) se calentó a 110 °C durante 4 h y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió diluyendo con EtOAc y se añadió agua cuidadosamente. La fase orgánica se lavó tres veces con una solución saturada de NaHCO₃ en agua, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color ámbar. RMN 1H (CDCl₃) δ 8,46 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,19-7,14 (1H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,91-6,88 (1H, m), 4,03 (2H, s).

Etapas 3: Síntesis de 5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridincarbonitrilo

- 20 A una solución de 2-cloro-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitropiridina (10,88 g, 38,22 mmol) en NMP (50 ml), se le añadieron CuCN (10,27 g, 0,115 mmol) y NaCN (1,02 g). Se calentó en el microondas a 170 °C durante 1 h y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. Se añadió agua al filtrado y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El producto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25%/hexanos para proporcionar un aceite de color ámbar. RMN 1H (CDCl₃) δ 8,82 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,22-7,15 (1H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 6,94-6,90 (1H, m), 4,16 (2H, s).

Etapas 4: Síntesis de 5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridincarboxamida

- 25 A una solución de 5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridincarbonitrilo (3,39 g, 12,32 mmol) en acetona (60 ml), se le añadieron agua (23 ml), complejo urea-peróxido de hidrógeno (19,69 g, 209 mmol) y K₂CO₃ (2,04 g, 14,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la acetona se evaporó sin usar calor. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó vigorosamente con agua para proporcionar un sólido de color amarillo. RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 8,79 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,21 (1H, s a), 7,87 (1H, s), 7,49-7,40 (1H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,19-7,16 (1H, m), 4,12 (2H, s).

- 30 Etapas 5: Síntesis de 5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridincarboxilato de metilo

- 35 A una mezcla de 5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridincarboxamida (2,7 g, 9,21 mmol) y MeOH (100 ml), se le añadió dimetilformamida dimetilacetal (3,29 g, 27,62 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se evaporó sin usar calor, se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-60%/hexanos para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. RMN 1H (CDCl₃) δ 8,71 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,20-7,15 (1H, m), 7,00-6,80 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,01 (3H, s); HRMS calc. para $C_{14}H_{10}F_2N_2O_4 + H^+$: 309,0687. Encontrado 309,0681.

Etapas 6: Síntesis de 3-amino-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo

- 40 Una mezcla de 5-[(3,4-difluorofenil)metil]-3-nitro-2-piridincarboxilato de metilo (1,67 g, 5,42 mmol), Pd al 10%-C (1,67 g) y MeOH (170 ml) se redujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. El producto se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50-75%/hexanos. El producto se trituró con EtOAc para proporcionar un sólido de color blanquecino que se recogió por filtración. RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 7,77 (1H, s), 7,39-7,30 (2H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,62 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,76 (3H, s); HRMS calc. para $C_{14}H_{12}F_2N_2O_4 + H^+$: 279,0945. Encontrado 279,0938.

- 45 Etapas 7: Síntesis de 7-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Etapas 9-10. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color beige: RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 11,53 (1H, s a), 8,44 (1H, s), 7,42-7,37 (3H, m), 7,12 (1H, m), 4,21 (2H, c, J = 7 Hz), 4,11 (2H, s), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{18}H_{14}F_2N_2O_4 + H^+$: 361,1000. Encontrado 361,1013.

Ejemplo 139: 1-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

3-[[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Una solución de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo (1,00 g, 3,65 mmol) y 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanal (0,929 g, 4,57 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en ácido acético glacial (10 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (1,55 g, 7,31 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min, la reacción se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y K₂CO₃ ac. al 5% p/v. Después de separar las fases, la fase acuosa se diluyó con NaCl ac. sat. y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en Et₂O caliente, dejando un pequeño residuo de materiales insolubles. El Et₂O se decantó y se evaporó a aproximadamente la mitad del volumen, momento en el que apareció precipitación. El producto se recogió por filtración y se secó a alto vacío: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7,78-7,86 (4H, m), 7,73 (1H, s), 7,65 (1H, t, J = 7 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 3,90 (2H, s), 3,65 (2H, t, J = 6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 5 Hz), 1,80-1,89 (2H, m), 1,24 (3H, t, 7 Hz); EN⁺EM: 462 (M+H⁺).

3-[[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Una solución de 3-[[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (1,40 g, 3,03 mmol) y cloruro de etil malonilo (0,78 ml, 6,07 mmol) en DCE (15 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se evaporaron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25-60% en hexanos para proporcionar el producto en forma de un aceite: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,61 (1H, s), 7,80-7,87 (5H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,07 (2H, t, J = 9 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7 Hz), 4,06 (2H, s), 3,84-3,96 (3H, m), 3,49-3,57 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 2,96-3,08 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,22 (3H, t, J = 8 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 476 (M+H⁺).

1-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Una solución de 3-[[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (1,17 g, 2,04 mmol) en EtOH (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con DBU (0,45 ml, 3,05 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de reacción se trató con NaHSO₄ 1 N (3,1 ml). La suspensión resultante se diluyó con agua, se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 13,93 (1H, a), 8,51 (1H, s), 7,82-7,86 (2H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,12 (2H, m), 6,99 (2H, t, J = 9 Hz), 4,49 (2H, c, J = 7 Hz), 4,22 (2H, t, J = 7 Hz), 4,08 (2H, s), 3,79 (2H, t, J = 7 Hz), 1,96-2,07 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 530 (M+H⁺).

Ejemplo 140: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N'-(fenilcarbonil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxihidrazida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y benzohidrazida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,08 (1H, s a), 11,83 (1H, s a), 11,05 (1H, s a), 8,55 (1H, s a), 7,91-7,89 (2H, m), 7,60-7,49 (4H, m), 7,34-7,30 (2H, m), 7,16-7,13 (2H, m), 4,14 (2H, m); HRMS calc. para C₂₃H₁₇FN₄O₄+H⁺: 433,1312. Encontrado 433,1311.

Ejemplo 141: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-1-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco en rendimiento del 91%. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,99 (s a, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,16-7,04 (m, 8 H), 6,79 (s, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,75 (m, 4 H), 3,18 (m, 4 H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); EM m/z 489 (M+1).

Ejemplo 142: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(feniloxi)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-fenoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,85 (1H, s a), 10,49 (1H, s a), 8,49 (1H, s a), 7,42 (1H, s a), 7,32-7,25 (4H, m), 7,14 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,97-6,91 (3H, m), 4,14-4,08 (4H, m a), 3,72 (2H, a); HRMS calc. para C₂₄H₂₀FN₃O₄+H⁺: 434,1516. Encontrado 434,1519.

Ejemplo 143: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-N-metil-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 65 usando N-(2-metoxietil)amina para dar un cristal de color amarillo pálido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,74 (1H, a), 8,36 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 7,10 (1H, s), 7,00 (4H, d, J = 7 Hz), 5,43 (2H, a), 4,02 (2H, s), 3,65 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,02 (3H,

s); HRMS calc. para $C_{28}H_{28}FN_3O_6S+H^+$: 554,1761. Encontrado: 554,1757.

Ejemplo 144: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxirolil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H (d_6 -DMSO) se observaron tautómeros δ 11,80 (1H, t, J = 5,5 Hz), 10,81 (1H, s a), 10,07 (1H, s a), 8,18 (0,52H, s), 8,14 (0,48H, s), 7,35-7,23 (3H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 4,48 (1H, a), 3,98 (2H, s), 3,48-3,42 (2H, m), 3,33-3,23 (2H, m), 1,64-1,59 (2H, m); HRMS calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_4+H^+$: 372,1360. Encontrado 372,1369.

Ejemplo 145: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metil)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1-4: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de N-{2-[(etilo)carbonil]-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-piridinil}glicina y piperidina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 2-4 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: AP-EM: 466 (M-1, 100).

Etapas 5: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metilo)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,18 (1H, m a), 8,55 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 9, 5 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9 Hz), 6,96 (1H, s), 4,94 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,63 (2H, c, J = 5 Hz), 3,56 (2H, t, J = 5 Hz), 3,50 (2H, t, J = 5 Hz), 3,44 (2H, t, J = 5 Hz), 3,39 (3H, s), 1,68 (2H, m), 1,60-1,50 (4H, m); HRMS calc. para $C_{26}H_{29}FN_4O_5+H^+$: 497,2200. Encontrado: 497,2183.

Ejemplo 146: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(2-aminoetil)morfolina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de una espuma rígida de color amarillo pálido: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,41 (1H, m), 8,57 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 8,5, 6 Hz), 7,03 (3H, m), 4,92 (2H, s), 4,12 (2H, s), 3,99 (4H, m), 3,89 (2H, c, J = 6 Hz), 3,72 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,35 (2H, t, J = 6 Hz), 2,93 (2H, a), 1,70 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,53 (2H, m); HRMS calc. para $C_{29}H_{34}FN_5O_5+H^+$: 552,2622. Encontrado: 552,2618.

Ejemplo 147: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi)etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H (d_6 -DMSO) se observaron tautómeros δ 11,79 (1H, t, J = 5,4 Hz), 10,81 (1H, s a), 10,07 (1H, s a), 8,18 (0,61H, s), 8,15 (0,39H, s), 7,35-7,23 (3H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 4,73 (1H, a), 3,98 (2H, s), 3,51-3,41 (2H, m), 3,35-3,20 (2H, m); HRMS calc. para $C_{18}H_{16}FN_3O_4+H^+$: 358,1203. Encontrado 358,1194.

Ejemplo 148: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y DL-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo un sólido de color blanco: RMN 1H (d_6 -DMSO) se observaron tautómeros δ 11,73 (1H, s a), 10,73 (1H, s a), 10,02 (1H, s a), 8,18 (0,56H, s), 8,14 (0,44H, s), 7,34-7,22 (3H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 4,78 (1H, t, J = 5 Hz), 3,98 (2H, s), 3,48-3,41 (1H, m), 3,23-3,20 (2H, m), 1,14 (0,58H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (0,42H, d, J = 6,6 Hz); HRMS calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_4+H^+$: 372,1360. Encontrado 372,1370.

Ejemplo 149: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi)etil-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de

ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,32 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 9, 6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 9 Hz), 6,97 (1H, s), 4,93 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,83 (2H, t, J = 5 Hz), 3,62 (2H, c, J = 5 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6 Hz), 3,44 (2H, t, J = 5 Hz), 1,69-1,58 (6H, m); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2060.

5 Ejemplo 150: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y DL-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 11,81 (1H, t, J = 5,6 Hz), 10,81 (1H, s a), 10,10 (1H, s a), 8,18 (0,48H, s), 8,14 (0,52 H, s), 7,36-7,23 (3H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 4,74 (1H, t, J = 4 Hz), 3,98 (2H, s), 3,75-3,65 (1H, m), 3,29-3,15 (2H, m), 1,07-1,04 (3H, m); HRMS calc. para C₁₉H₁₈FN₃O₄+H⁺: 372,1360. Encontrado 372,1364.

Ejemplo 151: 1-(3-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 96%. RMN ¹H (metanol-d₄/CDCl₃) δ 9,78 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,97-6,86 (m, 6 H), 6,67 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 2,91 (d, J = 4,4 Hz, 3 H); EM *m/z* 422 (M+1).

Ejemplo 152: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

20 Etapa 1: Síntesis de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-metilpropil)amino]-2-piridincarboxilato de etilo y 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-metil-1-propen-1-il)amino]-2-piridincarboxilato de etilo.

A una solución fría de (0 °C) de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (390 mg, 1,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadió isobutiraldehído (0,2 ml, 2,1 mmol), ácido acético (0,5 ml, 8,5 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (602 mg, 2,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. Se añadió diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y concentración, seguido de cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron una mezcla de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-metilpropil)amino]-2-piridincarboxilato de etilo y 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-metil-1-propen-1-il)amino]-2-piridincarboxilato de etilo (419 mg ~1,7:1). Este material se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil](2-metilpropil)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo y 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil](2-metil-1-propen-1-il)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo.

A una solución de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-metilpropil)amino]-2-piridincarboxilato de etilo y 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-metil-1-propen-1-il)amino]-2-piridincarboxilato de etilo (mezcla ~1,7:1, 419 mg, 1,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se le añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (0,25 ml, 90%, 1,9 mmol). La solución resultante se calentó a 85 °C durante 5 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadieron diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y concentración, seguido de cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil](2-metilpropil)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (309 mg, 55%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 6,99 (m, 2 H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,02-3,97 (m, 5 H), 3,15 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 3,04 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 2,81 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 1 H), 1,62 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,16 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,81 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); EM: *m/z* 445 (M+1). La elusión adicional proporcionó 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil](2-metil-1-propen-1-il)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (115 mg, 21%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 1,70 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM: *m/z* 445 (M+1).

Etapa 3: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

50 A una solución fría (0 °C) de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil](2-metilpropil)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (309 mg, 0,70 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió etóxido sódico (104 mg, 1,53 mmol). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente según en baño se calentaba y se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se recogió en agua. El pH se ajustó a ~5 con HCl 1 N (ac.) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico se filtraron y se concentraron para dar 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (279 mg, 99%) en forma de una espuma transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ 13,77 (ancho, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2 H), 7,04 (dd, J = 8,8, 8,4 Hz, 2 H), 4,50 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H),

3,95 (ancho, 2 H), 1,97 (m, 1 H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6 H); HRMS calc. para $C_{22}H_{24}FN_2O_4$ 399,1720 (M+H); encontrado 399,1720.

Etapas 4: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 5 Una solución de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,05 mmol) en 2-metoxietilamina (1 ml) se calentó con un microondas a 140 °C durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (17 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,35 (a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,97 (a, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 1,95 (m, 1 H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); HRMS m/z calc. para $C_{23}H_{27}N_3O_4$ (M+H) $^+$ 428,1986, encontrado 428,1977.

Ejemplo 153: ($\pm$)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 15 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ($\pm$)-1-(metiloxi)-2-propanamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de una espuma rígida de color blanquecino: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,07 (1H, d, J = 8 Hz), 8,55 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 9, 6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 9 Hz), 6,93 (1H, s), 4,97 (1H, d, J = 17 Hz), 4,90 (1H, d, J = 17 Hz), 4,34 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,50 (2H, m), 3,44 (4H, m), 3,38 (3H, s), 1,69 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,28 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{27}H_{31}FN_4O_5+H^+$: 511,2357. Encontrado: 511,2162.

Ejemplo 154: ($\pm$)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 25 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ($\pm$)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 14,1 (1H, a), 10,16 (1H, d, J = 7 Hz), 8,56 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 8,5, 6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,93 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 7 Hz), 4,89 (1H, d, J = 7 Hz), 4,27 (1 H, m), 4,11 (2H, s), 3,74 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,43 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,23 (1H, m), 1,69 (2H, m), 1,52 (4H, m), 1,29 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{26}H_{29}FN_4O_5+H^+$: 497,2200. Encontrado: 497,2186.

Ejemplo 155: N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 35 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-etoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 14,4 (1H, a), 10,18 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 8,4, 5,5 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,98 (1H, s), 4,94 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,61 (4H, m), 3,59-3,43 (6H, m), 1,68 (2H, m), 1,54 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{27}H_{31}FN_4O_5+H^+$: 511,2357. Encontrado: 511,2366.

Ejemplo 156: ($\pm$)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 45 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ($\pm$)-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH_3CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,32 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, s), 4,94 (2H, m), 4,11 (2H, s), 4,04 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,44 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,35 (1H, m), 2,21 (1H, d, J = 4 Hz), 1,69 (2H, m), 1,54 (4H, m), 1,26 (3H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para $C_{26}H_{29}FN_4O_5+H^+$: 497,2200. Encontrado: 497,2189.

Ejemplo 157: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-(2-metil-1-propen-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,22 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,56 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H); HRMS m/z calc. para $C_{23}H_{25}FN_3O_4$ (M+H) $^+$ 426,1829, encontrado 426,1835.

Ejemplo 158: *N*-[(1-Etil-2-pirrolidinil)metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilprovl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco en forma de su sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,58 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,99-3,90 (m, 3 H), 3,81-3,67 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,25-2,06 (m, 2 H), 1,99-1,87 (m, 3 H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₃₄N₄O₃F (M+H)⁺ 481,2615, encontrado 481,2615.

Ejemplo 159: *N*-[(1-Etil-2-pirrolidinil)metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metil-1-propen-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco en forma de su sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,01 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 4,00-3,84 (m, 1 H), 3,65-3,50 (m, 2 H), 3,28-3,13 (m, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,20-1,81 (m, 7 H), 1,34-1,25 (m, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₃₂N₄O₃F (M+H)⁺ 479,2458, encontrado 479,2462.

Ejemplo 160: *N*-[2-(Etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-etoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,82 (1H, s a), 10,58 (1H, s a), 8,19 (1H, s a), 7,35-7,26 (3H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 4,03 (2H, s a), 3,48-3,41 (6H, m), 1,11 (3H, t, J = 8,4 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₂₀FN₃O₄+H⁺: 386,1516. Encontrado 386,1501.

Ejemplo 161: *N*-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropil]-1-(3-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94%. RMN ¹H (metanol-d₄/CDCl₃) δ 10,03 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,93-6,83 (m, 6 H), 6,63 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,73 (m, 1 H), 3,50-3,34 (m, 4 H); EM *m/z* 482 (M+1).

Ejemplo 162: 1-(2-Amino-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de HATU (1,14 g, 3 mmol) en DMF (4 ml) se añadió en porciones a una suspensión agitada de ácido [7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[2-(metiloxi)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acético (1 g, 2,3 mmol) en hidróxido de amonio al 29% (0,4 ml, 2,9 mmol), TEA (0,4 ml, 2,9 mmol) y DMF (4 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó 40 min a ta y se añadieron más cantidades de HATU (350 mg, 0,92 mmol), hidróxido de amonio al 29% (0,15 ml, 1 mmol) y DMF (3 ml). La agitación se continuó 20 min y la suspensión se diluyó con agua y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y EtOH; después se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,25 (1H, t, J = 5 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1 Hz), 7,83 (1H, s), 7,64 (1H, s a), 7,33 (2H, dd, J = 8,6, 5,7 Hz), 7,27 (1H, s a), 7,11 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,83 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,50 (4H, m), 3,28 (3H, s); HRMS calc. para C₂₁H₂₁FN₄O₅+H⁺: 429,1574. Encontrado: 429,1575.

Ejemplo 163: 1-(2-Amino-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1-3: Síntesis de 1-(2-amino-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de *N*-[2-[(etiloxi)carbonil]-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-piridinil]glicina e hidróxido de amonio, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 2-4 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN-EM: 398 (M-1, 100).

Etapas 4: Síntesis de 1-(2-amino-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-amino-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(2-aminoetil)morfolin, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de una espuma rígida de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,36 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,87 (1H, s a), 5,65 (1H, s a), 4,81 (2H, s), 4,12 (2H, s), 3,98 (4H, m), 3,91 (2H, c, J = 6 Hz), 3,75 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 6 Hz), 2,92 (2H, a); HRMS calc. para C₂₄H₂₆FN₅O₅+H⁺: 484,1996. Encontrado: 484,1987.

Ejemplo 164: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,97 (a, 2 H), 3,71 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,50 (dd, J = 12,7, 6,6 Hz, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 1,80-1,52 (m, 6 H), 0,89 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₉FN₃O₄ (M+H)⁺ 442,2142, encontrado 442,2119.

Ejemplo 165: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxiisopropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 11,80 (1H, s a), 10,80 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 8,18 (0,45H, s), 8,14(0,55 H, s), 7,35-7,24 (3H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 4,15-4,07 (1H, m), 3,98 (2H, s), 3,40-3,35 (5H, m), 1,15 (0,45H, d, J = 6,6 Hz), 1,09 (0,55H, d, J = 6,6 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₂₀FN₃O₄+H⁺: 386,1516. Encontrado 386,1513.

Ejemplo 166: 7-(4-Fluorobencil)-3-[[2-(hidroxietil)amino]carbonil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

El compuesto del título se preparó agitando del compuesto del ejemplo 73 con NaOH 1 N en etanol a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración dio la sal sódica en forma de un sólido de color limón sólido: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,57 (1H, m), 8,19 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,76 (1H, a), 4,15 (2H, m), 4,01 (2H, s), 3,25-3,44 (8H, m), 2,04 (2H, m), 1,74 (2H, m).

Ejemplo 167: 7-[(4-Fluoro-fenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilpropil)-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco en forma de su sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,92 (a, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,97 (a, 2 H), 3,81 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,51 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 2 H), 2,67 (m, 4 H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,94 (m, 3 H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₃₄FN₄O₄ (M+H)⁺ 497,2564, encontrado 497,2581.

Ejemplo 168: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando DL-alanina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,26 (1H, d, J = 7 Hz), 8,56 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,00 (2H, m), 4,35 (3H, m), 4,14 (2H, s), 3,69 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,42 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,19 (1H, m), 1,97 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2054.

Ejemplo 169: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9, usando DL-1-amino-2-propanol para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,40 (1H, m), 8,56 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,26 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,36 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,08 (1H, a), 3,62 (1H, m), 3,50 (2H, m), 3,42 (3H, m), 2,32 (2H, m), 2,16 (1H, a), 1,97 (2H, m), 1,28 (3H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2028.

Ejemplo 170: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando una solución de metilamina en metanol para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,01 (1H, m), 8,56 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,23 (2H, m), 6,99 (2H, m), 4,35 (2H, m), 4,14 (2H, s), 3,50 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,02 (3H, d, J = 5 Hz), 2,31 (2H, m), 1,97 (2H, m); HRMS calc. para C₂₃H₂₃FN₄O₄+H⁺: 439,1782. Encontrado: 439,1794.

Ejemplo 171: Ácido [7-F(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acético

Una solución 4 N de NaOH (22 ml) se añadió gota a gota a una suspensión a 100 °C de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (5 g, 11 mmol; el compuesto del título en el Ejemplo 89) en DMSO (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C, se enfrió a 10 °C, se diluyó con H₂O (10 ml), se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl conc. (7 ml), se diluyó con EtOH y se filtró para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 13,22 (1H, s a), 10,18 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,35 (2H, m), 7,11 (2H, m), 4,98 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,52 (4H, m), 3,28

(3H, s).

Ejemplo 172: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,95 (a, 2 H), 3,84 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 2,47-1,82 (m, 2 H), 1,94 (m, 1 H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₅N₃O₄F (M+H)⁺ 414,1829, encontrado 414,1835.

10 **Ejemplo 173: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilpropil)-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,70 (a, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,96 (a, 2 H), 3,62 (dd, J = 12,3, 5,9 Hz, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,45-3,39 (m, 4 H), 1,92 (m, 1 H), 0,86 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₂₉N₅O₄F (M+H)⁺ 482,2204, encontrado 482,2214.

Ejemplo 174: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-1-(2-metil-1-propen-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco en forma de una sal bis-formiato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,24 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,35 (s, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,27 (a, 3 H), 6,00 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 3,12 (a, 4 H), 2,78 (a, 4 H), 2,65 (s, 3 H), 2,59 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 1,82 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₈H₃₅N₅O₃F (M+H)⁺ 508,2724, encontrado 508,2713.

Ejemplo 175: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{1-[(metiloxi)metil]propil}-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,24 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,98 (a, 2 H), 3,52 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1 H), 3,47 (dd, J = 9,3, 4,8 Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 1,98 (m, 1 H), 1,80-1,56 (m, 2 H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₃₁N₃O₄F (M+H)⁺ 456,2299, encontrado 456,2308.

30 **Ejemplo 176: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-(2-metil-1-propen-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 3,83 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 2,20-1,43 (m, 2 H), 1,91 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₃N₃O₄F (M+H)⁺ 412,1673, encontrado 412,1689.

Ejemplo 177: 1-(3-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,21 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,03-6,63 (m, 6 H), 6,71 (s, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 3,82 (m, 2 H), 3,62 (m, 2 H); EM *m/z* 452 (M+1).

Ejemplo 178: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,2, 5,5 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,07 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,53 (dd, J = 12,7, 6,5 Hz, 2 H), 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 1,90 (m, 2 H), 0,99 (m, 1 H), 0,51-0,37 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₇N₃O₄F (M+H)⁺ 440,1986, encontrado 440,1996.

Ejemplo 179: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 4,07 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 0,99 (m, 1 H), 0,47 (m, 2 H), 0,39 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₅N₃O₄F (M+H)⁺ 426,1829, encontrado

426,1830.

Ejemplo 180: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxoN-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,03 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,08 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,49-3,36 (m, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,00 (m, 1 H), 0,48 (m, 2 H), 0,41 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₃₀N₄O₄F (M+H)⁺ 493,2251, encontrado 493,2257.

Ejemplo 181: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,50 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,86 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,65 (dd, J = 11,5, 3 Hz, 2 H), 1,01 (m, 1 H), 0,50 (m, 2 H), 0,41 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₃N₃O₄F (M+H)⁺ 412,1673, encontrado 412,1673.

Ejemplo 182: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,24 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,34 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 3,49-3,42 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 0,48 (m, 2 H), 0,39 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₇N₃O₄F (M+H)⁺ 440,1986, encontrado 440,1997.

Ejemplo 183: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-(metiltio) propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,39 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,05 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,82 (dd, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 2,65-2,53 (m, 2 H), 2,45 (a, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 2,03-1,89 (m, 2 H), 0,99 (m, 1 H), 0,48 (m, 2 H), 0,38 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₂₉N₃O₄F (M+H)⁺ 486,1863, encontrado 486,18773.

Ejemplo 184: N-(2-Etoxietyl)-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 30 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando 2-etoxietilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,27 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,24 (2H, m), 6,99 (2H, m), 4,35 (2H, m), 4,14 (2H, s), 3,63 (4H, m), 3,56 (4H, m), 3,42 (2H, m), 2,31 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅+H⁺: 497,2200. Encontrado: 497,2213.

Ejemplo 185: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 40 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando 2-metoxiisopropilamina para dar un cristal: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,15 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,23 (2H, m), 6,99 (2H, m), 4,34 (3H, m), 4,13 (2H, s), 3,46 (6H, m), 3,40 (3H, s), 2,33 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,30 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅+H⁺: 497,2200. Encontrado: 497,2188.

Ejemplo 186: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 45 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando 4-(3-aminopropil)morfolina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,33 (1H, m), 8,57 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,00 (2H, m), 4,34 (4H, m), 4,15 (2H, s), 3,97 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,45 (6H, m), 3,07 (2H, m), 2,88 (2H, m), 2,33 (4H, m), 2,00 (2H, m); HRMS calc. para C₂₉H₃₄FN₅O₅+H⁺: 552,2622. Encontrado: 552,2625.

Ejemplo 187: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(1H-indol-3-ilmetil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,19-7,08 (m, 4 H), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,50 (m, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,82 (dd, J = 11,1, 3,9 Hz, 1 H),

3,72 (dd, J = 10,9, 5,0 Hz, 1 H), 3,14 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,37 (a, 1 H), 1,64 (a, 1 H), 0,98 (m, 1 H), 0,47 (m, 2 H), 0,39 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{31}H_{30}N_4O_4F$ (M+H)⁺ 541,2251, encontrado 541,2238.

Ejemplo 188: N-[2-(Etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 5 Etapas 1-3: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de N-{2-[(etiloxi)carbonil]-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-piridinil}glicina y morfolina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 2-4. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,46 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,31 (2H, dd, J = 9, 5,6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 9 Hz), 5,08 (2H, s), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,37 (2H, m), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz).

Etapa 4: Síntesis de N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 15 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-etoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) 8,10,14 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,04 (3H, m), 4,94 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,73-3,52 (14H, m), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{26}H_{29}FN_4O_6+H^+$: 513,2149. Encontrado: 513,2134.

- 20 **Ejemplo 189: (±)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (±)-1-(metiloxi)-2-propanamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de una espuma rígida de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,01 (1H, d, J = 8 Hz), 8,57 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 7,03 (3H, m), 4,98 (1H, d, J = 17 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17 Hz), 4,34 (1H, m), 4,12 (2H, s), 3,73 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,56 (4H, m), 3,45 (2H, d, J = 5 Hz), 3,39 (3H, s), 1,29 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{26}H_{29}FN_4O_6+H^+$: 513,2149. Encontrado: 513,2145.

- 30 **Ejemplo 190: (±)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (±)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM, se lavó con una mezcla de HCl 1 N y salmuera; después se secó y se concentró. El producto se obtuvo en forma de una espuma rígida de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) δ 14,15 (1H, a), 10,12 (1H, d, a, J = 6 Hz), 8,56 (1H, s), 7,14 (2H, m), 7,05 (3H, m), 4,98 (1H, d, J = 17 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17 Hz), 4,27 (1H, m), 4,12 (2H, s), 3,69 (6H, m), 3,57 (4H, m), 2,18 (1H, m), 1,30 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para $C_{25}H_{27}FN_4O_6+H^+$: 499,1993. Encontrado: 499,1993.

- 40 **Ejemplo 191: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxoM-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina en forma de su sal tosilato y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 4,62 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,89-3,76 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,64 (a, 1 H), 0,99 (m, 1 H), 0,48 (m, 2 H), 0,39 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{24}H_{25}N_3O_4F$ (M+H)⁺ 438,1829, encontrado 438,1804.

Ejemplo 192: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,98 (m, 1 H), 3,82 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J = 11,0, 7,1 Hz, 1 H), 2,40 (a, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,64 (a, 1 H), 1,05-0,99 (m, 6 H), 0,48 (m, 2 H), 0,39 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{25}H_{29}N_3O_4F$ (M+H)⁺ 454,2142, encontrado 454,2130.

Ejemplo 193: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,10-4,04 (m, 3 H), 3,79 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 1 H), 3,70 (dd, J = 11,1, 6,2 Hz, 1 H), 1,78-1,58 (m, 2 H), 1,03-0,96 (m, 4 H), 0,47 (m, 2 H), 0,38 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₇N₃O₄F (M+H)⁺ 40,1986, encontrado 440,1978.

Ejemplo 194: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(feniloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,29-7,24 (m, 2 H), 7,16 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,96-6,91 (m, 3 H), 4,55 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,11-3,99 (m, 4 H), 1,63 (a, 1 H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 0,48 (m, 2 H), 0,39 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₉H₂₉N₃O₄F (M+H)⁺ 502,2142, encontrado 502,2140.

Ejemplo 195: 1-[(4-(Acetilamino)fenil)metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 10,19 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,81-6,71 (m, 6 H), 5,14 (a, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,55 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 1,90 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₂₆N₄O₅F (M+H)⁺ 505,1887, encontrado 505,1874.

Ejemplo 196: 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Se disolvió 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (21 mg, 0,048 mmol) en etanol (1 ml) y se añadió [2-(metiloxi)etil]amina (0,05 ml). Esta solución se calentó en un microondas a 140 °C durante 20 minutos. La suspensión resultante se concentró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N para llevar la mezcla a un pH de 3. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración al vacío para producir 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (19,8 mg, 86%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,07 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,30-7,28 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 2 H), 7,02-6,92 (m, 4 H), 6,70 (s, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,65-3,60 (m, 2 H), 3,55-3,52 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H); EM *m/z* 459 (M+23).

Ejemplo 197: 1-[(4-(Acetilamino)fenil)metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 6,99-6,92 (m, 6 H), 5,31 (a, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,70 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,53-3,48 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,79-1,64 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₉H₃₀N₄O₅F (M+H)⁺ 533,2200, encontrado 533,2209.

Ejemplo 198: 1-[(4-(Acetilamino)fenil)metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,40-7,34 (m, 3 H), 6,98-6,90 (m, 6 H), 5,31 (a, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,66 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₈H₂₈N₄O₅F (M+H)⁺ 519,2044, encontrado 519,2021.

Ejemplo 199: 1-[(4-(Acetilamino)fenil)metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,12 (a, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 6,85-6,76 (m, 6 H), 5,18 (a, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,50 (dd, J = 10,2, 4,5 Hz, 1 H), 3,47 (dd, J = 10,7, 5,1 Hz, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₈H₂₈N₄O₅F (M+H)⁺ 519,2044, encontrado 519,2048.

Ejemplo 200: 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (26 mg, 0,0596 mmol) y 2-aminoetanol (0,05 ml), se preparó 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (24 mg, rendimiento del 87%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,14 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,29-7,24 (m, 2 H), 7,20-7,16 (m, 2 H), 7,01-6,90 (m, 5 H), 6,71 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,76-3,73 (m, 2 H), 3,59-3,73 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₀F₂N₃O₄: 452,1422. Encontrado: 452,1424.

Ejemplo 201: 1-[(4-(Acetilamino)fenil)metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 9,90 (a, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,82-7,70 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (m, 2 H), 7,06-6,98 (m, 4 H), 5,39 (a, 2 H), 5,15 (a, 1 H), 4,90 (a, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 3,96 (a, 1 H), 3,59-3,42 (m, 4 H), 1,98 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₈H₂₈N₄O₆F (M+H)⁺ 535,1993, encontrado 535,1987.

Ejemplo 202: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[(trifluoroacetil)amino]-2-piridincarboxilato de etilo. A una solución fría (0 °C) que contenía 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (300 mg, 1,09 mmol) y trietilamina (198 µl, 1,42 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de cromatografía ultrarrápida (gradiente del 0 al 3%, metanol en diclorometano) proporcionó 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(trifluoroacetil)amino]-2-piridincarboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,24 (a, 1 H), 8,85 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2 H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,51 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM *m/z* 371 (M+H)⁺.

5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo. A una solución de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(trifluoroacetil)amino]-2-piridincarboxilato de etilo (206 mg, 0,556 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron carbonato de cesio (362 mg, 1,11 mmol) y 1-[[3-(3-yodopropil)sulfonil]pirrolidina (253 mg, 0,834 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas, después de lo cual se añadieron más cantidades de carbonato de cesio (362 mg, 1,11 mmol) y 1-[[3-(3-yodopropil)sulfonil]pirrolidina (253 mg, 0,834 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 7 horas más. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con tolueno. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de cromatografía ultrarrápida (gradiente del 0 al 5%, metanol en diclorometano) proporcionó 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,37-3,31 (m, 4 H), 3,03 (m, 2 H), 2,19-2,09 (m, 2 H), 1,95-1,89 (m, 4 H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); EM *m/z* 450 (M+H)⁺.

3-[[3-(Etiloxi)-3-oxopropanoil][3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. A una solución de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo (32 mg, 0,0712 mmol) en 1,2-diclorometano (250 µl) se añadió cloruro de etil malonilo (45 µl, 0,356 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano, después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de cromatografía ultrarrápida (etil malonilo del 0 al 5% en diclorometano) proporcionó 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil][3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,27-4,18 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,02-3,88 (m, 2 H), 3,38-3,29 (m, 4 H), 3,19-2,93 (m, 4 H), 1,98 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 1,94-1,90 (m, 4 H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM *m/z* 564,2 (M+H)⁺.

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. A una solución fría (0 °C) de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil][3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (275 mg, 0,488 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió gota a gota etóxido sódico (347 µl, 3,09 M en etanol, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos, después se vertió sobre hielo. Una vez el hielo se hubo fundido, la mezcla se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionaron 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,51 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,38 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,37-3,33 (m, 4 H), 3,05 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 1,96-1,93 (m, 4 H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM *m/z*

518 (M+H)⁺.

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. A una solución de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,0387 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió 2-metoxietilamina (40 µl, 0,460 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,40 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,66 (c, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,37-3,34 (m, 4 H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 1,97-1,93 (m, 4 H); HRMS C₂₆H₃₁FN₄O₆S (M+H)⁺ calc. 547,1948, encontrado 547,2009.

Ejemplo 203: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,41 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,87 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,65 (c, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,38-3,33 (m, 4 H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 1,98-1,93 (m, 4 H); HRMS C₂₅H₂₉FN₄O₆S (M+H)⁺ calc. 533,1792, encontrado 533,1860.

Ejemplo 204: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-aminopropil morfolina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,39 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,84-3,82 (m, 4 H), 3,53 (c, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,38-3,34 (m, 4 H), 3,06 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,71-2,62 (m, 6 H), 2,17 (m, 2 H), 1,98-1,93 (m, 6 H); HRMS C₃₀H₃₈FN₅O₆S (M+H)⁺ calc. 616,2527, encontrado 616,2609.

Ejemplo 205: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxiisopropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,43-4,33 (m, 3 H), 4,13 (s, 2 H), 3,48 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,38-3,33 (m, 4 H), 3,05 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 1,97-1,92 (m, 4 H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); HRMS C₂₇H₃₃FN₄O₆S (M+H)⁺ calc. 561,2105, encontrado 561,2189.

Ejemplo 206: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y metilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/ agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 14,3 (1H, a), 9,94 (1H, m), 8,54 (1H, s), 7,14 (3H, m), 7,02 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,86 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,51 (2H, t, J = 7 Hz), 3,46 (2H, t, J = 7 Hz), 2,99 (3H, d, J = 5 Hz), 2,05 (2H, m, J = 7 Hz), 1,89 (2H, m, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₃FN₄O₄+H⁺: 439,1782. Encontrado: 439,1794.

Ejemplo 207: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 14,4 (1H, a), 10,32 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 7,02 (3H, m), 4,88 (2H, s), 4,12 (2H, s), 3,49 (2H, t, J = 7 Hz), 3,46 (2H, t, J = 7 Hz), 3,33 (1H, t, J = 7 Hz), 3,30 (2H, d, J = 7 Hz), 3,24 (2H, d, J = 7 Hz), 2,05 (2H, m, J = 7 Hz), 1,90 (2H, m, J = 7 Hz), 0,94 (6H, s); HRMS calc. para C₂₇H₃₁FN₄O₅+H⁺: 511,2357. Encontrado: 511,2341.

Ejemplo 208: (±)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (±)-1-(metiloxi)-2-propanamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 14,5 (1H, a), 10,06 (1H, d, J = 8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 7,15 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 7,02 (3H, m), 4,91 (1H, d, J = 17 Hz), 4,84 (1H, d, J = 17 Hz), 4,34 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,50-3,44 (6H, m), 3,39 (3H, s), 2,04 (2H, m, J = 7 Hz), 1,89 (2H, m, J = 7 Hz), 1,29 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅+H⁺: 497,2200. Encontrado: 497,2188.

Ejemplo 209: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (±)-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 14,5 (1H, a), 10,32 (1H, m), 8,54 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 7,08 (1H, s), 7,02 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,88 (2H, m), 4,11 (2H, s), 4,05 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,51-3,44 (4H, m), 3,35 (1H, m), 2,20 (1H, d, J = 4 Hz), 2,04 (2H, m, J = 7 Hz), 1,89 (2H, m, J = 7 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2029.

Ejemplo 210: N-[2-(Etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-etoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,18 (1H, m a), 8,53 (1H, d, J = 1 Hz), 7,15 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 7,08 (1H, s), 7,02 (2H, m), 4,87 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,61 (4H, m), 3,59-3,44 (6H, m), 2,04 (2H, m, J = 7 Hz), 1,89 (2H, m, J = 7 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅+H⁺: 497,2200. Encontrado: 497,2190.

Ejemplo 211: 7-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-2,2-dimetilpropanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 11,80 (1H, s a), 10,93 (1H, s a), 10,22 (1H, s a), 8,18 (0,29H, s), 8,13 (0,71H, s), 7,45-7,38 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,27-7,21 (1H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 4,59 (1H, m), 4,02 (2H, s), 3,17-3,05 (4H, m), 0,81 (6H, s); HRMS calc. para C₂₁H₂₁F₂N₃O₄+H⁺: 418,1578. Encontrado 418,1569.

Ejemplo 212: 1-[4-(Acetilamino)fenil]metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,97-6,91 (m, 6 H), 5,94 (a, 2 H), 5,29 (a, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 3,77 (m, 4 H), 3,51 (m, 2 H), 2,68-2,60 (m, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 1,91 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₃₂H₃₅FN₅O₅ (M+H)⁺ 588,2622, encontrado 588,2613.

Ejemplo 213: 1-[4-(Acetilamino)fenil]metil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)butil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,39-7,36 (m, 3 H), 7,16 (s, 1 H), 6,97-6,89 (m, 6 H), 5,28 (a, 2 H), 4,18 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,80 (dd, J = 11,1, 3,5 Hz, 1 H), 3,69 (dd, J = 11,4, 6,4 Hz, 1 H), 2,31 (a, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,62 (m, 2 H), 1,43 (m, 2 H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₃₀H₃₂FN₄O₅ (M+H)⁺ 547,2357, encontrado 547,2342.

Ejemplo 214: 1-[[4-(Acetilamino)fenil]metil]-N-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,16 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,96-6,90 (m, 6 H), 5,30 (a, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 2,15 (s, 3H), 1,62 (m, 2 H), 1,41 (m, 2 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₉H₃₀N₄O₄F (M+H)⁺ 517,2251, encontrado 517,2241.

Ejemplo 215: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1-[[4-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de su sal clorhidrato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,35 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,28 (m, 2 H), 4,89 (a, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,12 (m, 4 H), 1,89 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₉H₃₀N₄O₄F (M+H)⁺ 517,2251, encontrado 517,2257.

Ejemplo 216: 7-[(2,4-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-(3-aminopropil)morfolina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 11,75 (1H, s a), 10,7 (1H, s a), 10,20 (1H, s a), 8,17 (0,45H, s), 8,15 (0,55H, s), 7,45-7,21 (3H, m), 7,10-7,04 (1H, m), 4,02 (2H, s), 3,56-3,51 (4H, m), 3,31-3,24 (2H, m), 2,48-2,32 (6H, m), 1,65-1,61 (2H, m); HRMS calc. para C₂₃H₂₄F₂N₄O₄+H⁺: 459,1844. Encontrado 459,1856.

Ejemplo 217: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilpropil)-N-4-morfolinil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,05 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,97 (a, 2 H), 3,87 (m, 4 H), 2,99 (m, 4 H), 1,97 (m, 1 H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₈N₄O₄F (M+H)⁺ 455,2095, encontrado 455,2096.

Ejemplo 218: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilpropil)-2-oxo-N-4H-1,2,4-triazol-4-il-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,92 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2 H), 7,08 (m, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 4,03 (a, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 0,92 (d, J = 8,1 Hz, 6 H); EM *m/z* 437 (M+1).

Ejemplo 219: 1-{4-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Etapas 1: Síntesis de Ácido 3-({4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}amino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridinacarboxílico.

En un matraz seco de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 3-amino-5-(4-fluorobencil)piridin-2-carboxilato de etilo (89 mg, 0,325 mmol), descrito en el ejemplo 1, Cs₂CO₃ (148 mg, 0,455 mmol), Pd₂dba₃ (1,5 mg, 0,0016 mmol) y Xantphos (2,8 mg, 0,0049 mmol). Se añadieron dioxano (15 ml) y 4-amino-N,N-dimetilbenzamida (1,25 ml de una solución 0,78 M en dioxano, 0,975 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió *tert*-butoxido sódico (94 mg, 0,975 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se añadió agua y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo y después se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a un pH de 4. El precipitado de color amarillo resultante se recogió por filtración al vacío para producir ácido 3-({4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}amino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridinacarboxílico (120 mg, rendimiento del 94%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,82 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,09-7,05 (m, 2 H), 6,97-6,93 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H); EM *m/z* 392 (M-1).

Etapas 2: Síntesis de 3-({4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}amino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridinacarboxilato de metilo.

Se disolvió ácido 3-({4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}amino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridinacarboxílico (79 mg, 0,201 mmol) en una solución 9:1 de acetonitrilo:metanol (5 ml), se añadió trimetilsilildiazometano (0,3 ml, 0,603 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por TLC (metanol al 10%/diclorometano). La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico acuoso y la fase acuosa se extrajo con

cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico para producir 3-({4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}amino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (40,5 mg, rendimiento del 49%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,49 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,34-7,36 (m, 3 H), 7,12-7,05 (m, 4 H), 6,97-6,94 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 3,07 (s a, 3 H), 3,02 (s a, 3 H); EM *m/z* 408 (M+1).

- 5 Etapa 3: Síntesis de 1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo.

De una manera similar a la descrita en la etapa 2 del ejemplo 128, a partir de 3-({4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}amino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (40 mg, 0,098 mmol) y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (0,02 ml, 0,187 mmol) se preparó 3-{{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}[3-(metiloxi)-3-oxopropanoil]amino}-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. EM *m/z* 508 (M+1).

De una manera similar a la descrita en la etapa 2 del ejemplo 128, a partir de 3-{{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}[3-(metiloxi)-3-oxopropanoil]amino}-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (28 mg, 0,055 mmol), metanol (10 ml) y metóxido sódico (0,04 ml de una solución 6,2 M en metanol), se preparó 1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (32 mg, rendimiento del 68% en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,45 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,02-6,99 (m, 2 H), 6,95-6,92 (m, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H); EM *m/z* 476 (M+1).

- 20 Etapa 4: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (20 mg, 0,0421 mmol), 2-aminoetanol (0,05 ml) y metanol (2 ml), se preparó 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (14,64 mg, rendimiento del 69%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,19 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,02-6,99 (m, 2 H), 6,95-6,90 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,79 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,59 (c, J = 10,4, 5,2, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H).

Ejemplo 220: N-[2-(acetilamino)etil]-1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (8 mg, 0,0168 mmol), *N*-(2-aminoetil)acetamida (10 mg, 0,098 mmol) y metanol (2 ml), se preparó *N*-[2-(acetilamino)etil]-1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (4,9 mg, rendimiento del 54%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,14 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,02-6,98 (m, 2 H), 6,95-6,90 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,03 (s a, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,57-3,54 (m, 2 H), 3,47-3,42 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H); EM *m/z* 546 (M+1).

Ejemplo 221: 1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (20 mg, 0,0421 mmol), 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,05 ml) y metanol (2 ml), se preparó 1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,04 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,03-6,99 (m, 2 H), 6,96-6,91 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,45-3,33 (m, 6 H), 3,16 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,36 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2,05-1,97 (m, 2 H), 1,87-1,80 (m, 2 H); EM *m/z* 586 (M+1).

Ejemplo 222: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-{4-(1-pirrolidinil)fenil}metil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,03-6,93 (m, 2 H), 6,87 (m, 2 H), 6,40 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,53-3,37 (m, 6 H), 3,24 (m, 4 H), 2,78-2,29 (m, 4 H), 2,09-1,95 (m, 4 H), 1,90 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₃₄H₃₆N₅O₄FNa (M+Na)⁺ 620,2649, encontrado 620,2658.

Ejemplo 223: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1-[(4-(1-pirrolidinil)fenil)metil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,02-6,91 (m, 4 H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,39 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,40 (a, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 3,27-3,20 (m, 6 H), 1,98 (m, 4 H), 0,96 (s, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₃₂H₃₅N₄O₄FNa (M+Na)⁺ 581,2540, encontrado 581,2531.

Ejemplo 224: 1-[4-[(Dimetilamino)carbonil]fenil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-[4-[(dimetilamino)carbonil]fenil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (20 mg, 0,0421 mmol), [2-(4-morfolinil)etil]amina (0,05 ml), y metanol (2 ml), se preparó 1-[4-[(dimetilamino)carbonil]fenil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color castaño después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,02 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,01-6,98 (m, 2 H), 6,94 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,71-3,68 (m, 4 H), 3,58 (c, J = 12,4, 6,4 Hz, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,63 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,56-2,54 (m, 4 H); EM *m/z* 574 (M+1).

Ejemplo 225: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-[(4-(1-pirrolidinil)fenil)metil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,02-6,92 (m, 4 H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,22 (m, 4 H), 3,01 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 1,98 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₈H₂₇N₄O₅FNa (M+Na)⁺ 509,1965, encontrado 509,1947.

Ejemplo 226: 1-[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

1,1-Dióxido de 2-(2-cloroetil)tetrahidro-2H-1,2-tiazina. A una suspensión fría (0 °C) de hidruro sódico (823 mg, 60% en aceite, 0,0206 mol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió una solución de 1,1-dióxido tetrahidro-2H-1,2-tiazina (2,53 g, 0,0187 mol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 1-bromo-2-cloroetano y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (del 30 al 70%, acetato de etilo en hexanos). El residuo resultante se trituró con éter y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró para dar 1,1-dióxido de 2-(2-cloroetil)tetrahidro-2H-1,2-tiazina, que estaba parcialmente contaminado con material de partida y se recogió para la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,60 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,47-3,42 (m, 4 H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,18 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H).

1,1-Dióxido de 2-(2-yodoetil)tetrahidro-2H-1,2-tiazina. A una solución de 1,1-dióxido de 2-(2-cloroetil)tetrahidro-2H-1,2-tiazina (1,3 g, 6,6 mmol) en acetona (13 ml) se le añadió yoduro sódico (4,9 g, 33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. Los sólidos se recogieron en diclorometano y se filtraron. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía (del 0 al 5%, metanol en diclorometano) para proporcionar 1,1-dióxido de 2-(2-yodoetil)tetrahidro-2H-1,2-tiazina en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,51-3,42 (m, 4 H), 3,25 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,20 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H).

3-[[2-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. A una solución de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(trifluoroacetil)amino]-2-piridincarboxilato de etilo (304 mg, 0,821 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (535 mg, 1,64 mmol) y 1,1-dióxido de 2-(2-yodoetil)tetrahidro-2H-1,2-tiazina (356 mg, 1,23 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. Se añadieron cantidades adicionales de carbonato de cesio (535 mg, 1,64 mmol) y 1,1-dióxido de 2-(2-yodoetil)tetrahidro-2H-1,2-tiazina (356 mg, 1,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con tolueno. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de cromatografía ultrarrápida (del 0 al 5%, metanol en diclorometano) proporcionó 3-[[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, que estaba ligeramente contaminado y se recogió para la siguiente etapa.

3-[[2-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-[[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 5%, metanol en diclorometano) para proporcionar 3-[[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-

5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo que estaba ligeramente contaminado y se recogió para la siguiente etapa.

1-[2-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-[[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202. El procedimiento proporcionó 1-[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo que estaba ligeramente contaminado y se recogió para la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 6,93 (m, 2 H), 4,42-3,20 (m, 10 H), 2,90 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,20 (m, 3 H); EM *m/z* 504 (M+H)⁺.

1-[2-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,37 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,64 (c, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,43-3,35 (m, 4 H), 3,41 (s, 3 H), 2,95 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H); EM *m/z* 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 227: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal clorhidrato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8,31 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,83-6,73 (m, 6 H), 5,23 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,43-3,38 (m, 3 H), 2,59 (a, 1 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₁N₄O₄FNa (M+Na)⁺ 471,1445, encontrado 471,1453.

Ejemplo 228: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal clorhidrato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1 H), 8,68 (a, 2 H), 8,54 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,63 (a, 2 H), 7,18 (a, 2 H), 7,02 (a, 2 H), 5,67 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 2,88 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₁₉N₄O₃FNa (M+Na)⁺ 441,1339, encontrado 441,1336.

Ejemplo 229: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-(4-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1 H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 6,96-6,90 (m, 6 H), 5,36 (a, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,48-3,37 (m, 6 H), 2,38 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,86 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₉H₂₉N₅O₄F (M+H)⁺ 530,2204, encontrado 530,2219.

Ejemplo 230: 7-[(2,4-Difluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 11,70 (1H, s a), 10,79 (1H, s a), 10,19 (1H, s a), 8,18 (0,45H, s), 8,13 (0,55H, s), 7,43-7,36 (1H, m), 7,29-7,21 (2H, m) 7,08-7,05 (1H, m), 4,02 (2H, s), 3,44-3,37 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,26-3,20 (2H, m); HRMS calc. para C₁₉H₁₇F₂N₃O₄+H⁺: 390,1265. Encontrado 390,1255.

Ejemplo 231: 1-[2-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,01 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,40 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 3,66 (m, 2 H), 3,43-3,36 (m, 4 H), 2,97 (m, 2 H), 2,19 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H); EM *m/z* 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 232: 7-[[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1-11: Síntesis de 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo

5 Este compuesto se preparó a partir de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído y 5-bromo-2-(metiloxi)piridin, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 89, Etapas 1-4 y Ejemplo 132, Etapas 2-7. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,50 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 7,56-7,48 (2H, m), 7,27 (1H, s), 4,29 (2H, s), 3,74 (3H, s); HRMS calc. para C₁₈H₁₂F₄N₂O₄+H⁺: 397,0811. Encontrado: 397,0818.

10 Etapa 12: Síntesis de 7-[[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

15 Este compuesto se preparó a partir de 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo y [3-(4-morfolinil)propil]amina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,74 (1H, s), 10,26 (1H, t a, J = 6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9,3, 2,6 Hz), 7,59-7,50 (2H, m), 7,29 (1H, s), 4,29 (2H, s), 3,55 (4H, m), 3,39 (2H, c, J = 6 Hz), 2,31 (6H, m), 2,68 (2H, m, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₄H₂₄F₄N₄O₄+H⁺: 509,1812. Encontrado: 509,1806.

Ejemplo 233: 7-[[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

25 Este compuesto se preparó a partir de 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo y [2-(4-morfolinil)etil]amina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,72 (1H, s), 10,34 (1H, t a, J = 5 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9,3, 2,6 Hz), 7,59-7,50 (4H, m), 7,29 (1H, s), 4,29 (2H, s), 3,56 (4H, m), 3,46 (2H, c, J = 6 Hz), 2,40 (4H, m); HRMS calc. para C₂₃H₂₂F₄N₄O₄+H⁺: 495,1655. Encontrado: 495,1659.

Ejemplo 234: (±)-7-[[4-Fluorofenil]metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

30 Este compuesto se preparó a partir de 7-[[4-fluorofenil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (±)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,16 (1H, d, J = 8 Hz), 8,54 (1H, s), 7,15 (2H, dd, J = 8,5, 5,3 Hz), 7,04 (1H, s), 7,02 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,90 (1H, d, J = 17 Hz), 4,83 (1H, d, J = 17 Hz), 4,27 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,76 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,50-3,44 (4H, m), 2,24 (1H, a), 2,05 (2H, m, J = 7 Hz), 1,89 (2H, m, J = 7 Hz), 1,29 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2047.

Ejemplo 235: 7-[[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

40 Este compuesto se preparó a partir de 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,70 (1H, s), 10,37 (1H, t, J = 6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz), 7,59-7,51 (2H, m), 7,30 (1H, s), 4,72 (1H, t, J = 5 Hz), 4,30 (2H, s), 3,23 (2H, d, J = 6 Hz), 3,16 (2H, d, J = 5 Hz), 0,83 (6H, s); HRMS calc. para C₂₂H₂₁F₄N₃O₄+H⁺: 468,1546. Encontrado: 468,1558.

Ejemplo 236: 7-[[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

50 Este compuesto se preparó a partir de 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por recristalización en DMSO y MeOH. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,72 (1H, s), 10,28 (1H, t a, J = 5 Hz), 8,47 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,59-7,51 (2H, m), 7,30 (1H, s), 4,29 (2H, s), 3,52-3,46 (4H, m), 3,26 (3H, s); HRMS calc. para C₂₀H₁₇F₄N₃O₄+H⁺: 440,1233. Encontrado: 440,1224.

55

Ejemplo 237: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 89 usando una solución de metilamina en etanol para dar un algodón de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,99 (1 H, m), 8,51 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,12 (2H, m), 5,11 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,12 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,81 (3H, s); HRMS calc. para C₂₁H₂₁FN₄O₄+H⁺: 413,1625. Encontrado: 413,1616.

Ejemplo 238: 4-{[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-(metiloxi)etil)amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,36-7,28 (m, 5 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 4,25-4,07 (m, 4 H), 3,62 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,60 (m, 2 H), 1,74 (m, 1 H), 1,46 (m, 2 H), 1,22 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₃₃H₃₆N₄O₆F (M+H)⁺ 603,2619, encontrado 603,2611.

Ejemplo 239: 4-{[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,42 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,38-7,30 (m, 5 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 4,04 (m, 4 H), 3,86 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 1,74 (m, 1 H), 1,47 (m, 2 H), 1,23 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₃₂H₃₄N₄O₆F (M+H)⁺ 589,2462, encontrado 589,2445.

Ejemplo 240: 1-[2-(Dietilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dietilamino)-2-oxoetil]-7-[4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo de una manera similar al ejemplo 237, usando 2-metoxietilamina para dar un sólido de color castaño: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,20 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,11 (2H, m), 5,73 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,44 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,26 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₉FN₄O₅+H⁺: 485,2200. Encontrado: 485,2186.

Ejemplo 241: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-(4-piperidinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

A una solución de 4-{[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-(metiloxi)etil)amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (18 mg, 0,03 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 18 mg). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante varios minutos y después la atmósfera se mantuvo en una atmósfera de globo de hidrógeno hasta que la reacción se consideró completa según CL/EM. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (10 mg, 71%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2 H), 6,99 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 4,02 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,14 (m, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 1,56-1,39 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₃₀N₄O₄F (M+H)⁺ 469,2251, encontrado 469,2252.

Ejemplo 242: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-(4-piperidinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 241 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 2 H), 7,14 (t, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,91 (m, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 1,75 (m, 1 H), 1,47 (m, 2 H), 1,23 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₈N₄O₄F (M+H)⁺ 455,2095, encontrado 455,2111.

Ejemplo 243: 7-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-2,2-dimetilpropanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,40 (1H, s a), 7,41-7,36 (3H, m), 7,12 (1H, s a), 4,70 (1H, s a), 4,07 (2H, s), 3,20-3,15 (4H, m), 0,83 (3H, s), 0,77 (3H, s); HRMS calc. para C₂₁H₂₁F₂N₃O₄+H⁺: 418,1578. Encontrado 418,1573.

Ejemplo 244: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]carbonil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

Una mezcla de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (15,5 g, 33,96 mmol) y EtOH (600 ml) se trató con NaOH 1 N (39 ml, 39 mmol) y se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida; el material sólido se filtró, se lavó con EtOH y se secó a alto vacío para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,60 (1H, a), 8,14 (1H, s), 7,26 (3H, m), 7,10 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,92 (2H, s), 3,99 (2H, s), 3,36 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,08 (3H, s); ES-EM: 455 (M⁺, 100).

Ejemplo 245: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (44 mg, 0,103 mmol) y 2-etoxietilamina (15 µl, 0,135 mmol) en DMF (0,9 ml) se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó agua y MeOH y se secó al vacío para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, m a), 8,51 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,31 (2H, dd, J = 8,4, 5,7 Hz), 7,12 (2H, t, J ~ 9 Hz), 5,12 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,51 (4H, s), 3,46 (2H, c, J = 7 Hz), 3,12 (3H, s), 2,81 (3H, s), 1,10 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₄H₂₇FN₄O₅+H⁺: 471,2044. Encontrado: 471,2050.

Ejemplo 246: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 y se purificó por recristalización en DMSO y MeOH. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,53 (1H, a), 8,14 (1H, s), 7,26 (3H, m), 7,10 (2H, t, J = 9 Hz), 4,92 (2H, s), 4,74 (1H, t a), 3,99 (2H, s), 3,45 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,08 (3H, s), 2,78 (3H, s); HRMS calc. para C₂₂H₂₃FN₄O₅+H⁺: 443,1731. Encontrado: 443,1738.

Ejemplo 247: 4-[[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]metil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,03 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,36-7,29 (m, 5 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,03 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,05 (m, 4 H), 2,99 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,60 (m, 2 H), 1,71 (m, 1 H), 1,46 (m, 2 H), 1,23 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₃₁H₃₁N₄O₅FN₄(M+Na)⁺ 581,2176, encontrado 581,2164.

Ejemplo 248: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,08 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 2,90 (d, J = 4,3 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₁₈N₅O₃FN₄ (M+H)⁺ 430,1291, encontrado 430,1299.

Ejemplo 249: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (a, 1 H), 10,31 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2 H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 4,91 (m, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₁N₅O₄F (M+H)⁺ 438,1578, encontrado 438,1574.

Ejemplo 250: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-(4-piperidinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 241 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/NaOD en D₂O) δ 8,19 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,08 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 2,77 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,14 (m, 2 H), 1,66-1,03 (m, 7 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₆N₄O₃F (M+H)⁺ 425,1989, encontrado 425,1989.

Ejemplo 251: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1-(4-piperidinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 241, para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 4,04 (a, 2 H), 3,71 (m, 4 H), 3,55 (m, 2 H), 3,27-2,87 (m, 2 H), 2,60 (m, 4 H), 2,50 (m, 4 H), 1,76 (m, 1 H), 1,62-1,20 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₈H₃₅N₅O₄F (M+H)⁺ 524,2673, encontrado 524,2699.

Ejemplo 252: 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (15 mg, 0,0344 mmol) y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,05 ml) se preparó 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (10 mg, rendimiento del 56%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,03 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,29-7,17 (m, 2 H), 7,20-7,16 (m, 2 H), 7,01-6,91 (m, 4 H), 6,69 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,44-3,32 (m, 6 H), 2,35 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2,04-1,96 (m, 2 H), 1,89-1,78 (m, 2 H); EM *m/z* 533 (M+1).

Ejemplo 253: 1-[2-(Dietilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 240 usando una solución de metilamina en etanol para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,94 (1H, m), 8,54 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,00 (2H, m), 6,99 (1H, s), 4,92 (2H, s), 4,09 (2H, s), 3,36 (4H, m), 2,98 (3H, d, J = 5 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,09 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₄+H⁺: 441,1930. Encontrado: 441,1957.

Ejemplo 254: 1-[2-(Dietilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 240 usando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol para dar un sólido de color castaño: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,32 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,03 (2H, m), 6,95 (1H, s), 4,93 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,23-3,40 (8H, m), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,09 (3H, t, J = 7 Hz), 0,94 (6H, s); HRMS calc. para C₂₇H₃₃FN₄O₅+H⁺: 513,2513. Encontrado: 513,2526.

Ejemplo 255: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1 H), 10,35 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 2 H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,63-3,52 (m, 4 H), 3,35 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₃N₅O₄F (M+H)⁺ 452,1734, encontrado 452,1728.

Ejemplo 256: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-(4-piperidinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 241 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,1, 5,6 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 4,01 (a, 2 H), 3,46-3,34 (m, 6 H), 2,98 (a, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,86-1,10 (m, 5 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₉H₃₅N₅)₄F (M+H)⁺ 536,2673, encontrado 536,2678.

Ejemplo 257: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1 H), 10,21 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2 H), 7,06 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,34-3,27 (m, 4 H), 3,21 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₂₈N₆O₄F (M+H)⁺ 519,2156, encontrado 519,2152.

Ejemplo 258: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,2, 5,5 Hz, 2 H), 7,01-6,97 (m, 4 H), 5,48 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,80 (m, 4 H), 3,65 (m, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 2,65 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc.

para $C_{26}H_{28}N_6O_4F$ (M+H)⁺ 507,2156, encontrado 507,2153.

Ejemplo 259: N-Ciclobutil-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,34 (1H, a), 8,49 (1H, a), 7,77 (1H, a), 7,30 (2H, m), 7,12 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,10 (2H, s a), 4,39 (1H, m), 4,09 (2H, s a), 3,11 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,27 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,70 (2H, m); HRMS calc. para $C_{24}H_{25}FN_4O_4+H^+$: 453,1938. Encontrado: 453,1937.

Ejemplo 260: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,29 (1H, t, J = 6 Hz), 8,51 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,31 (2H, dd, J = 9, 5,6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 9 Hz), 5,13 (2H, s), 4,76 (1H, t, J = 5 Hz), 4,11 (2H, s), 3,25 (2H, d, J = 6 Hz), 3,17 (2H, d, J = 5 Hz), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s), 0,83 (6H, s); HRMS calc. para $C_{25}H_{29}FN_4O_5+H^+$: 485,2200. Encontrado: 485,2188.

Ejemplo 261: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,56 (1H, a), 8,16 (1H, s a), 7,26 (3H, m), 7,10 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,93 (2H, s), 4,50 (1H, t a), 3,99 (2H, s), 4,43 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,08 (3H, s), 2,78 (3H, s), 1,58 (2H, m, J = 6 Hz); HRMS calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_5+H^+$: 457,1887. Encontrado: 457,1903.

Ejemplo 262: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-1(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[(2-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-[(2-aminoetil)oxi]etanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,22 (1H, t a), 8,51 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,31 (2H, dd, J = 8,4, 5,7 Hz), 7,12 (2H, t, J = 9 Hz), 5,12 (2H, s), 4,59 (1H, t, J = 5 Hz), 4,11 (2H, s), 3,57-3,38 (8H, m), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s); HRMS calc. para $C_{24}H_{27}FN_4O_6+H^+$: 487,1993. Encontrado: 487,2007.

Ejemplo 263: 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (15 mg, 0,0344 mmol) y [2-(4-morfolinil)etil]amina (0,05 ml) se preparó 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (10 mg, rendimiento del 56%) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,03 (s a, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,29-7,24 (m, 2 H), 7,20-7,16 (m, 2 H), 7,01-6,91 (m, 4 H), 6,69 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,68 (m, 4 H), 3,56 (m, 2 H), 2,59 (m, 2 H), 2,51 (m, 4 H); EM m/z 521 (M+1)

Ejemplo 264: 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (22 mg, 0,0504 mmol) y metilamina (0,1 ml de una solución 8 M en etanol) se preparó 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (6 mg, rendimiento del 29%) en forma de un sólido de color castaño después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,87 (s a, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,30-7,24 (m, 2 H), 7,20-7,16 (m, 2 H), 7,01-6,91 (m, 4 H), 6,71 (s, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 2,96 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); EM m/z 422 (M+1).

Ejemplo 265: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida:

5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[[3-(metiltio)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo. A una solución de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (150 mg, 0,547 mmol) en 1,2 dicloroetano (2 ml) se le añadió 3-(metiltio)propionaldehído (82 µl, 0,821 mmol), ácido acético (156 µl, 2,74 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (232 mg, 1,09 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de cromatografía ultrarrápida (del 0 al 5%, metanol en diclorometano) proporcionó 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(metiltio)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 2 H), 6,96 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,90 (m, 2 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM *m/z* 363 (M+H)⁺.

3-[[3-(Etiloxi)-3-oxopropanoil][3-(metiltio)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(metiltio)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202. El material en bruto se sometió a cromatografía (del 0 al 5%, metanol en diclorometano) para proporcionar 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil][3-(metiltio)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,24 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,07-3,97 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,38-3,01 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,75 (s, 2 H), 1,41-1,15 (m, 6 H); EM *m/z* 477 (M+H)⁺.

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metiltio)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(metiltio)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202. El material en bruto pareció ser una mezcla de S-Metilo al 30% y producto sulfóxido al 70% debido a oxidación de aire. EM *m/z* 429 (M-H)⁻ (para S-metilo).

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. A una solución fría (0 °C) de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metiltio)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo al 30% y 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo al 70% (269 mg, ~0,611 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido m-cloroperoxisbenzoico (158 mg, 0,915 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionaron 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,52 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,39 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,16 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,22 (m, 2 H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM *m/z* 461 (M-H)⁻.

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,39 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,14 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,21 (m, 2 H); HRMS C₂₃H₂₆FN₃O₆S (M+H)⁺ calc. 492,1526, encontrado 492,1603.

Ejemplo 266: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(hidroxietil)-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,37 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,86 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,14 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,18 (m, 2 H); HRMS C₂₂H₂₄FN₃O₆S (M+H)⁺ calc. 478,1370, encontrado 478,1440.

Ejemplo 267: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-isopropoxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando 2-aminoetilisopropiléter para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,35 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,62 (5H, m), 3,58 (3H, s), 1,19 (6H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₂H₂₄FN₃O₄+H⁺; 414,1829. Encontrado: 414,1834.

Ejemplo 268: 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,043 mmol) y 1-amino-2-propanol (0,05 ml) se preparó 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (15 mg, rendimiento del 75%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,22 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,31-7,25 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 2 H), 7,03-6,92 (m, 4 H), 6,72 (s, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,56 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). EM *m/z* 466 (M+1).

Ejemplo 269: N-[2-(acetilamino)etil]-1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,043 mmol) y N-(2-aminoetil)acetamida (60 mg, 0,595 mmol), se preparó N-[2-(acetilamino)etil]-1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (12 mg, rendimiento del 57%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,17 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,32-7,27 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 2 H), 7,03-6,93 (m, 4 H), 6,74 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H); EM *m/z* 493 (M+1).

Ejemplo 270: 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,043 mmol) y 2-amino-1-propanol (0,05 ml), se preparó 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (8,8 mg, rendimiento del 44%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,06 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 2 H), 7,03-6,93 (m, 4 H), 6,71 (s, 1 H), 4,29 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,73 (dd, J = 10,8, 4 Hz, 1 H), 3,62 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); EM *m/z* 466 (M+1).

Ejemplo 271: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 7,00 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,39 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,46-3,35 (m, 6 H), 3,13 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,39 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 2,19 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H); HRMS C₂₇H₃₁FN₄O₆S (M+H)⁺ calc. 559,1948, encontrado 559,2055.

Ejemplo 272: N-(2-Etoxietil)-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando 2-etoxietilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,35 (1H, m), 8,57 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,63 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,56 (2H, m), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₁H₂₂FN₃O₄+H⁺: 400,1673. Encontrado: 400,1692.

Ejemplo 273: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-(2-propoxietil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando 2-N-propoxietilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,36 (1H, m), 8,57 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,63 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,45 (2H, m), 1,62 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₂H₂₄FN₃O₄+H⁺: 414,1829. Encontrado: 414,1825.

Ejemplo 274: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,03 (a, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2 H), 6,83 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,81 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 1,64-1,48 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₅N₅O₄ (M+H)⁺ 466,1891, encontrado 466,1906.

Ejemplo 275: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-isopropoxipropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,73 (1H, s a), 10,71 (1H, s a), 10,23 (1H, s a), 8,17 (1H, s a), 7,28-7,24 (3H, m), 7,15-7,10 (2H, t, J = 8,4 Hz), 4,00 (2H, s), 3,52-3,46 (1H, m), 3,39 (2H, t, J = 6 Hz), 3,30-3,21 (2H, m), 1,68-1,62 (2H, m), 1,06 (6H, d, J = 6,1 Hz); HRMS calc. para C₂₂H₂₄FN₃O₄+H⁺: 414,1829. Encontrado 414,1810.

Ejemplo 276: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y R-(-)-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) se observaron tautómeros δ 11,81 (1H, t, J = 5,7), 10,81 (1H, s a), 10,10 (1H, s a), 8,18 (0,58H, s), 8,15 (0,42H, s), 7,36-7,23 (3H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 4,74 (1H, t, J = 4,4 Hz), 3,98 (2H, s), 3,75-3,65 (1H, m), 3,26-3,15 (2H, m), 1,06 (3H, m); HRMS calc. para C₁₉H₁₈FN₃O₄+H⁺: 372,1360. Encontrado 372,1367.

Ejemplo 277: N-[2-(Etiltio)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (15 mg, 0,042 mmol) descrito en ejemplo 92 y [2-(etiltio)etil]amina-2-(etiltio)etanamina (38 mg, 0,373 mmol), se preparó N-[2-(etiltio)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (13 mg, rendimiento del 76%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,43 (s a, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,66 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 2,79 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 1,29 (m, 3 H); EM m/z 416 (M+1).

Ejemplo 278: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmol) descrito en el ejemplo 92 y [[6-(metiloxi)-3-piridinil]metil]amina-1-[6-(metiloxi)-3-piridinil]metanamina (38 mg, 0,373 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (4 mg, rendimiento del 32%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,49 (s a, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H); HRMS m/z calc. para C₂₄H₂₂N₄O₄F: 449,1625 Encontrado: 449,1626.

Ejemplo 279: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmol) descrito en el ejemplo 92 y 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona (47 mg, 0,364 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (12 mg, rendimiento del 98%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,33 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,16-7,13 (m, 2 H), 7,03-6,99 (m, 2 H), 4,38 (s, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,56-3,53 (m, 5 H), 3,45-3,39 (m, 4 H); HRMS m/z calc. para C₂₂H₂₃N₅O₄F: 440,1734 Encontrado: 440,1732.

Ejemplo 280: N-[2-(etilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y N-etiletilendiamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,72 (1H, s a), 10,68 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 7,27 (3H, s a), 7,12 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,00 (2H, s), 2,62-2,48 (6H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₂₁FN₄O₃+H⁺: 385,1676. Encontrado 385,1685.

Ejemplo 281: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-(2-[(metilamino)carbonotioil]amino)etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmol) descrito en el ejemplo 92 y N-(2-aminoetil)-

N-metiltiourea (48 mg, 0,364 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-(2-[[[(metilamino)carbonotioil]amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (4 mg, rendimiento del 33%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,55 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,24-7,15 (m, 2 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,75-3,70 (m, 4 H), 3,56 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₃N₅O₃FS: 444,1506 Encontrado: 444,1532.

Ejemplo 282: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-[(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)metil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmol) descrito en el ejemplo 92 y 5-(aminometil)-2(1H)-piridinona (50 mg, 0,403 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-[(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)metil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (7 mg, rendimiento del 58%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,51 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,39 (s, 2 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,94 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,56 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₀N₄O₄F: 435,1469 Encontrado: 435,1470.

Ejemplo 283: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (25 mg, 0,070 mmol) descrito en el ejemplo 92 y [3-(1-pirrolidinil)]propilamina (0,08 ml de una solución 4,68 M en cloroformo, 0,0364 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (18 mg, rendimiento del 60%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,32 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,17-7,14 (m, 2 H), 7,04-7,00 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,54-3,52 (m, 2 H), 3,13 (s, 4 H), 3,03-2,98 (m, 2 H), 2,19-2,06 (m, 2 H), 2,01 (s, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₈N₄O₃F: 439,2145 Encontrado: 439,2141.

Ejemplo 284: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,57 (m, 1 H), 8,51 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 2 H), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 2,95 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₀N₄O₃F (M+H)⁺ 419,1519, encontrado 419,1515.

Ejemplo 285: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,35-7,22 (m, 3 H), 7,09 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,56 (s, 2 H), 4,97 (m, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 3,49 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₂N₄O₄F (M+H)⁺ 449,1625, encontrado 449,1606.

Ejemplo 286: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (a, 1 H), 10,41 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2 H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 4,81 (m, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 3,24 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 0,90 (s, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₂₇N₅O₄F (M+H)⁺ 480,2047, encontrado 480,2033.

Ejemplo 287: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,37 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 3,62 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,14 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,19 (m, 2 H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); HRMS C₂₃H₂₆FN₃O₆S (M+H)⁺ calc. 492,1526, encontrado 492,1623.

Ejemplo 288: Sal sódica de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-(metilamino)-2-piridincarboxilato de metilo

5 Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo como se ha descrito en Ejemplo 89, Etapas 9-10, haciendo reaccionar con anhídrido trifluoroacético, seguido de alquilación con yoduro de metilo y posterior desprotección después de calentar en presencia de MeOH. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,84 (1H, s), 7,61 (1H, s a), 7,14-7,10 (2H, m), 6,99-6,94 (2H, m), 3,92 (5H, s), 2,83 (3H, d, J = 5 Hz); EN⁺EM: 275 (M+H⁺, 100).

Etapas 2: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

10 Una solución de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-(metilamino)-2-piridincarboxilato de metilo (110,3 g, 0,402 mol) en DCE (1 l) se calentó a 50 °C y se añadió en forma de una corriente cloruro de etilmalonilo (5,7 g, 0,502 mol) durante un periodo de 3 min.

15 La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución 1 N de K₂CO₃ (1,7 l), se agitó durante 15 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (1,5 l), se añadió EtOH (3,4 l) y se destilaron los disolventes a un volumen de 1,3 l. Se añadió en forma de una corriente una solución 2,68 M de NaOEt en EtOH (102 ml), durante un periodo de 7 min. Después de 30 min, un sólido se precipitó, se enfrió a 0 °C y se añadió HCl conc. (20 ml), seguido de HCl 1 N (200 ml) a pH 2-3. Se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se destiló para evaporar el CH₂Cl₂. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,18-7,15 (2H, m), 7,05-7,01 (2H, m), 4,51 (2H, c, J = 7 Hz), 4,19 (2H, s), 3,56 (3H, s), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 357 (M+H⁺, 100).

Etapas 3: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

25 A una solución de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (143,3 g, 0,402 mol) en EtOH (1,3 l) se le añadió NMP (0,5 l) y etanolamina (27,75 g, 0,454 mol). Se destiló EtOH durante un periodo de 2 h y la mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 45 min. Se enfrió a 60 °C y se añadió gota a gota agua (0,47 l), seguido de la adición de HCl 1 N (0,2 l) a pH 2-3. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó mediante la adición gota a gota de agua (1,2 l). Los sólidos que precipitaron se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 70 °C para proporcionar un sólido de color castaño. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,41 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,53 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,39-7,35 (2H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 4,92 (1H, t, J = 5 Hz), 4,15 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,55-3,53 (2H, m), 3,44-3,40 (2H, m); EN⁺EM: 372 (M+H⁺, 100).

Etapas 4: Síntesis de: Sal sódica de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

35 A una suspensión de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (96 g, 0,259 mol) en EtOH (2 l) se le añadió en forma de una corriente una solución de NaOH 1 N (0,298 l), durante un periodo de 7 min. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío a 75 °C. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,58 (1H, s a), 8,18 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,34-7,31 (2H, m), 7,12-7,08 (2H, m), 4,73 (1H, s a), 4,04 (2H, s), 3,45-3,41 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,27-3,23 (2H, m); EN⁺EM: 372 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 289: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

40 De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmol) descrito en el ejemplo 92 y [3-(1H-imidazol-1-il)propil]amina (48 mg, 0,384 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (4 mg, rendimiento del 33%), en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,36 (s a, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,05-7,01 (m, 3 H), 4,15 (s, 2 H), 4,11-4,07 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,51-3,45 (m, 2 H), 2,19-2,12 (m, 2 H); EM m/z 436 (M+1).

Ejemplo 290: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

50 De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (13 mg, 0,0365 mmol) descrito en el ejemplo 92 y [2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]amina (45 mg, 0,364 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (13 mg, rendimiento del 86%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,31 (s a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 6,56 (m, 1 H), 6,06 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,68 (m, 2 H),

3,59 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,90 (m, 2 H); EM m/z 435(M+1).

Ejemplo 291: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmol) descrito en el ejemplo 92 y (1,3-tiazol-2-ilmetil)amina (41 mg, 0,0364 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (12 mg, rendimiento del 98%) en forma de un sólido de color castaño después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,89 (s a, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,97 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,59 (s, 3 H); EM m/z 425 (M+1).

Ejemplo 292: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-amino-2-metil-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y usando *N,N*-dimetilformamida como disolvente de reacción. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (d_6 -DMSO) se observaron tautómeros δ 11,95 (1H, s a), 10,95 (1H, s a), 10,01 (1H, s a), 8,17 (0,70H, s), 8,13 (0,30H, s), 7,34-7,25 (3H, m), 7,15-7,09 (2H, m), 4,86 (1H, s a), 3,98 (2H, s), 3,50-3,41 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,24 (3H, s); HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4+\text{H}^+$: 386,1516. Encontrado 386,1521.

Ejemplo 293: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,28 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,00-6,98 (m, 4 H), 5,39 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 3,44-3,39 (m, 4 H), 2,40 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}$ (M+H) $^+$ 530,2204, encontrado 530,2189.

Ejemplo 294: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando hidróxido de amonio (ac.) en etanol para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (a, 1 H), 8,70 (a, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 7,9, 4,5 Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,08 (m, 2 H), 5,79 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}$ (M+H) $^+$ 405,1363, encontrado 405,1348.

Ejemplo 295: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y *S*-(+)-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,82 (1H, s a), 10,35 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,31-7,27 (2H, m), 7,15 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,93 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,11 (2H, s), 3,80-3,75 (1H, m), 3,42-3,39 (1H, m), 3,20-3,14 (1H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,1 Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4+\text{H}^+$: 372,1360. Encontrado 372,1355.

Ejemplo 296: *N*-(2,3-dihidroxiopropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmol) descrito en el ejemplo 92 y 3-amino-1,2-propanodiol (36 mg, 0,393 mmol), se preparó *H*-(2,3-dihidroxiopropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (10 mg, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,49 (s a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,92 (m, 1 H), 3,67-3,54 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H).

Ejemplo 297: *N*-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,056 mmol) descrito en el ejemplo 92 y *N*-(2-aminoetil)acetamida (74 mg, 0,730 mmol), se preparó *N*-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (9 mg, rendimiento del 39%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,39 (s a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H),

7,17-7,15 (m, 2 H), 7,04-6,94 (m, 2 H), 6,09 (s a, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,61-3,58 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,51-3,48 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H); EM m/z 413 (M+1).

Ejemplo 298: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-{2-[(metilsulfonil)aminoetyl]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida}

5 3-{[2-({[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil amino)etyl]amino}-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo y N-(2-oxoetyl)carbamato de t-butilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,80 (a, 1 H), 7,13 (dd, J = 7,9, 5,8 Hz, 2 H), 6,98-6,93 (m, 3 H), 4,85 (a, 1 H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,30 (m, 4 H), 1,43-1,38 (m, 12 H); EM m/z 418 (M+H) $^+$.

10 3-[(2-Aminoetyl)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. A una mezcla de diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se le añadió 3-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil amino)etyl]amino}-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionaron 3-[(2-aminoetyl)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1 H), 7,72 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2 H), 6,90 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,63 (a, 2 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,08 (m, 2 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

20 5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-{[2-[(metilsulfonil)amino]etyl]amino}-2-piridincarboxilato de etilo. A una solución fría (0 °C) de 3-[(2-aminoetyl)amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (90 mg, 0,284 mmol) y trietilamina (59 μl , 0,426 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (26 μl , 0,341 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de cromatografía ultrarrápida (del 0 al 5%, metanol en diclorometano) proporcionó 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-{[2-[(metilsulfonil)amino]etyl]amino}-2-piridincarboxilato de etilo en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 1 H), 7,87 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 2 H), 6,97 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,39 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM m/z 396 (M+H) $^+$.

35 3-[(3-(Etiloxi)-3-oxopropanoil){2-[(metilsulfonil)amino]etyl]amino}-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-{[2-[(metilsulfonil)amino]etyl]amino}-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202. El compuesto deseado se preparó a partir de un subproducto di-acilado mediante cromatografía ultrarrápida y se obtuvo en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,34 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,00 (m, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,17-3,04 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

40 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etyl}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-[(3-(etiloxi)-3-oxopropanoil){2-[(metilsulfonil)amino]etyl]amino}-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo y, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2 H), 6,95 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,45 (m, 2 H), 4,28 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,26 (m, 2 H), 3,12 (a, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 1,40 (m, 3 H); EM m/z 464 (M+H) $^+$.

45 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etyl}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etyl}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,3 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 2 H), 7,27 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,95 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H); HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ (M+H) $^+$ calc. 479,1322, encontrado 479,1400.

Ejemplo 299: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-{4-[(metilsulfonil)fenil]metil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida}

55 5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-{[4-[(metilsulfonil)fenil]metil]amino}-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo y 4-metilsulfonil benzaldehído, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 265 y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

3-[(3-(Etiloxi)-3-oxopropanoil){4-[(metilsulfonil)fenil]metil]amino}-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-{[4-[(metilsulfonil)fenil]metil]amino}-2-

piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[[4-(metilsulfonyl)fenil]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-[(3-etiloxi)-3-oxopropanoil]{[4-(metilsulfonyl)fenil]metil}amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color melocotón.

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-[[4-(metilsulfonyl)fenil]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[[4-(metilsulfonyl)fenil]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,98-6,95 (m, 4 H), 5,41 (a, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H); HRMS C₂₆H₂₄FN₃O₆S (M+H)⁺ calc. 526,1370, encontrado 526,1434.

Ejemplo 300: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(3-isopropoxipropil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando 3-isopropoxipropilamina para dar un cristal de color amarillo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,21 (1H, m), 8,62 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,05 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,51-3,60 (8H, m), 1,89 (2H, m), 1,17 (6H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₆FN₃O₄+H⁺: 428,1986. Encontrado: 428,1989.

Ejemplo 301: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-{2-[metil(metilsulfonyl)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,056 mmol) descrito en el ejemplo 92 y *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilmetanosulfonamida (55 mg, 0,364 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-{2-[metil(metilsulfonyl)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (24 mg, rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,39 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 7,03-6,99 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,68-3,63 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,42-3,38 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H). HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₄N₄O₅FS: 463,1451 Encontrado: 463,1443.

Ejemplo 302: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,76 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,22 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 2 H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,47 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₂N₄O₄F (M+H)⁺ 449,1625, encontrado 449,1637.

Ejemplo 303: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*M*,1-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando una solución de metilamina en metanol para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,09 (1H, m), 8,57 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,02 (3H, d, J = 5 Hz); HRMS calc. para C₁₈H₁₆FN₃O₃+H⁺: 342,1254. Encontrado: 342,1254.

Ejemplo 304: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,04 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 2,97 (s, 3 H); EM *m/z* 408 (M+1).

Ejemplo 305: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,49 (a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,61 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 1,27 (a, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 0,49 (m, 2 H), 0,40 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₅N₃O₄F (M+H)⁺ 426,1829, encontrado 426,1818.

Ejemplo 306: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,42 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 2 H), 6,95 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₁N₅O₄F (M+H)⁺ 438,1578, encontrado 438,1592.

Ejemplo 307: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,11 (a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,08 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,00 (d, J = 4,0 Hz, 3 H), 0,99 (m, 1 H), 0,49 (m, 2 H), 0,40 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₁N₃O₃F (M+H)⁺ 382,1567, encontrado 382,1566.

Ejemplo 308: 7-[[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,70 (1H, a), 10,33 (1H, m), 8,49 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, m), 7,32 (1H, s), 4,91 (1H, t a), 4,32 (2H, s), 3,56 (2H, m), 3,45 (2H, m); ES-EM: 424 (M-1, 100).

Ejemplo 309: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(propiloxi)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y [2-(propiloxi)etil]amina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,63 (1H, a), 8,21 (1H, s a), 7,30 (1H, s a), 7,28 (2H, dd, J ~ 9, 5,6 Hz), 7,11 (2H, t, J ~ 9 Hz), 4,95 (2H, s), 4,01 (2H, s), 3,43-3,30 (6H, m), 3,08 (3H, s), 2,79 (3H, s), 1,50 (2H, m, J = 7 Hz), 0,85 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₉FN₄O₅+H⁺: 485,2200. Encontrado: 485,2190.

Ejemplo 310: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[(1-metiletil)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-[(1-metiletil)oxi]etanamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,67 (1H, a), 8,16 (1H, s a), 7,27 (3H, m), 7,10 (2H, t, J = 9 Hz), 4,93 (2H, s), 4,00 (2H, s), 3,54 (1H, m, J = 6 Hz), 3,40 (2H, m), 3,31 (2H, m), 3,08 (3H, s), 2,78 (3H, s), 1,08 (6H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₉FN₄O₅+H⁺: 485,2200. Encontrado: 485,2205.

Ejemplo 311: 7-[[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 3-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,74 (1H, a), 10,26 (1H, m), 8,49 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, m), 7,32 (1H, s), 4,58 (1H, t, J = 5 Hz), 4,32 (2H, s), 3,51-3,40 (4H, m), 1,70 (2H, m, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₁₇F₄N₃O₄+H⁺: 440,1233. Encontrado: 440,1241.

Ejemplo 312: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-1-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,96-6,94 (m, 4 H), 5,41 (a, 2 H), 4,01-3,96 (m, 4 H), 3,34 (s, 1 H), 3,00 (s, 3

H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); HRMS $C_{27}H_{26}FN_3O_6S$ (M+H)⁺ calc. 540,1526, encontrado 540,1612.

Ejemplo 313: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,02-6,97 (m, 5 H), 5,45 (a, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 3,50-3,38 (m, 6 H), 3,03 (s, 3 H), 2,39 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H); HRMS $C_{31}H_{31}FN_4O_6S$ (M+H)⁺ calc. 607,1948, encontrado 607,2043.

Ejemplo 314: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo, 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,71 (a, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,06 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,46-3,40 (m, 4 H), 0,98 (m, 1 H), 0,47 (m, 2 H), 0,39 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para $C_{25}H_{27}N_5O_4F$ (M+H)⁺ 480,2047, encontrado 480,2035.

Ejemplo 315: 1-(Ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)methyl]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 4,05 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,76 (dd, J = 11,5, 3,9 Hz, 1 H), 3,65 (dd, J = 10,7, 6,1 Hz, 1 H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,98 (m, 1 H), 0,47 (m, 2 H), 0,38 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para $C_{23}H_{25}N_3O_4F$ (M+H)⁺ 426,1829, encontrado 426,1855.

Ejemplo 316: 1-Butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Etapa 1: Síntesis de 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

Se disolvió 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,146 mmol) en DMF (5 ml) y se añadieron (bis-trimetilsilil)amida de litio (49 mg, 0,292 mmol) y yoduro de *n*-butilo (0,1 ml, 0,876 mmol). La reacción se agitó 16 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (58 mg, rendimiento del 98%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,49 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,48 (m, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 4,07-4,02 (m, 2 H), 1,51-1,30 (m, 4 H), 1,01-0,850 (m, 6 H); EM *m/z* 399 (M+1).

Etapa 2: Síntesis de 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,050 mmol) y 1-amino-2-propanol (0,05 ml), se preparó 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (8 mg, rendimiento del 38%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,50 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,19-7,15 (m, 2 H), 7,07-7,02 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,11-4,07 (m, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 1,57-1,49 (m, 2 H), 1,38-1,24 (m, 6 H), 0,91 (m, 3 H); EM *m/z* 428 (M+1).

Ejemplo 317: 1-Butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,050 mmol) y 2-aminoetanol (0,05 ml), se preparó 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (9 mg, rendimiento del 43%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,48 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,18-7,15 (m, 2 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 3,85 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 1,51 (m, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 0,90 (m, 3 H); EM *m/z* 414 (M+1).

Ejemplo 318: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Etapas 1: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 316, etapa 1, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,146 mmol), (bis-trimetilsilil)amida litio (49 mg, 0,292 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,2 ml, 0,876 mmol) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (58 mg, rendimiento del 95%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 7,04-6,97 (m, 2 H), 4,83 (m, 2 H), 4,49 (m, 2H), 4,13 (s, 2 H), 1,46 (m, 3 H); EM *m/z* 425 (M+1).

Etapas 2: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (23 mg, 0,0542 mmol) y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (15 mg, rendimiento del 54%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,05 (s a, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,16-7,13 (m, 2 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 4,86 (s a, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,49-3,37 (m, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H); EM *m/z* 521 (M+1).

Ejemplo 319: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,00-6,97 (m, 4 H), 5,37 (s, 2 H), 4,11 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 2,96 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,15 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₈H₂₉N₅O₅FS (M+H)⁺ 566,1873, encontrado 566,1877.

Ejemplo 320: 1-Butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-3-([3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino)carbonil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,050 mmol) y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,05 ml) se preparó 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (10 mg, rendimiento del 40%) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por HPLC de fase inversa. Este aceite se disolvió en éter dietílico, se enfrió 0 °C y se añadió etóxido sódico (0,02 ml de una solución 1 M en etanol, 0,02 mmol). La suspensión de color blanco resultante se filtró y los sólidos de color blanco se recogieron para producir 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-3-([3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino)carbonil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico (11 mg, rendimiento total 42%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,34 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 2 H), 7,06-7,02 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,09 (m, 2 H), 3,48-3,37 (m, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,53 (m, 2 H), 1,34 (m, 2 H), 0,91 (m, 3 H); HRMS *m/z* calc. para: C₂₇H₃₂N₄O₄F: 495,2408 Encontrado: 495,2397.

Ejemplo 321: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,024 mmol) y 2-aminoetanol (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (3 mg, rendimiento del 29%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (metanol-d₄/ CDCl₃) δ 8,53 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,13-7,09 (m, 2 H), 7,00-6,96 (m, 2 H), 4,85 (s a, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H); EM *m/z* 440 (M+1).

Ejemplo 322: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,050 mmol) y 2-amino-1-propanol (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (15 mg, rendimiento del 65%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,15-7,12 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,82 (s a, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,78 (dd, J = 10,8, 4 Hz, 1 H), 3,67 (dd, J = 10,8, 6,1 H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); EM *m/z* 454 (M+1).

Ejemplo 323: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)-N-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,99-6,94 (m, 4 H), 5,35 (s, 2 H), 4,02-3,98 (m, 3 H), 2,77-1,38 (m, 8 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₂₆N₄O₃FS (M+H)⁺ 505,1710, encontrado 505,1714.

Ejemplo 324: N-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

A una solución de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)-N-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (24 mg, 0,05 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió Oxona (59,3 mg, 0,10 mmol) en forma una solución en agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche y después se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo, seguido de agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (10 mg, 38%) en forma de un sólido de color blanco en forma de una sal. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,01-6,97 (m, 4 H), 5,37 (s, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,14 (m, 4 H), 2,49-2,29 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₂₆N₄O₅FS (M+H)⁺ 537,1608, encontrado 537,1601.

Ejemplo 325: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(propiloxetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-propoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,87 (1H, s a), 10,36 (1H, s a), 8,49 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,30-7,27 (2H, m), 7,16-7,11 (2H, m), 4,09 (2H, s), 3,36 (2H, t, J = 6,3), 3,31 (2H, s a), 2,47-2,40 (2H, m), 1,51-1,46 (2H, m), 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz); HRMS calc. para C₂₁H₂₂FN₃O₄+H⁺: 400,1673. Encontrado 400,1673.

Ejemplo 326: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(propiloxi)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-propoxipropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,83 (1H, s a), 10,26 (1H, s a), 8,48 (1H, s a), 7,43 (1H, s), 7,30-7,26 (2H, m), 7,16-7,11 (2H, m), 4,09 (2H, s), 3,42-3,38 (4H, m), 3,30-3,28 (2H, m), 1,76-1,71 (2H, m), 1,49 (2H, c, J = 7 Hz), 0,83 (3H, t, J = 7,3 Hz); HRMS calc. para C₂₂H₂₄FN₃O₄+H⁺: 414,1829. Encontrado 414,1844.

Ejemplo 327: 7-[(2,4-Difluoro-fenil)metil]-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de metil 3-amino-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 1-4, usando N,N-dimetilamina en la Etapa 2. La formación posterior de la carboxamida con metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, usando N,N-dimetilformamida como disolvente de reacción, proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, s a), 8,46 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,41-7,35 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 5,10 (2H, s), 4,13 (2H, s), 3,53-3,50 (2H, m), 3,49-3,47 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,11 (3H, s), 2,80 (3H, s); HRMS calc. para C₂₃H₂₄F₂N₄O₅+H⁺: 475,1784. Encontrado 475,1793.

Ejemplo 328: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando 2-amino-2-metil-1-propanol para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,53 (1H, m), 8,57 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,72 (2H, s), 3,58 (3H, s), 1,44 (6H, s); HRMS calc. para C₂₁H₂₂FN₃O₄+H⁺: 400,1673. Encontrado: 400,1686.

Ejemplo 329: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1-hidroxyciclohexil)metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (18 mg, 0,050 mmol) descrito en el ejemplo 92, clorhidrato de 1-(aminometil)ciclohexanol (110 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 1,98 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1-hidroxyciclohexil)metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (4 mg, rendimiento del 18%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ

10,46 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,94 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,48 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 1,62-1,49 (m, 11 H); EM m/z 440 (M+1).

Ejemplo 330: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 5 De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (18 mg, 0,050 mmol) descrito en el ejemplo 92 y (1-aminociclopentil)metanol (76 mg, 0,66 mmol) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (10 mg, rendimiento del 48%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,56 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,17-7,14 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 1,98-1,68 (m, 8 H); EM m/z 424 (M-1).

Ejemplo 331: *N*-(3-Etoxipropil)-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando 3-etoxipropilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,27 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,48-3,58 (9H, m), 1,91 (2H, m), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4+\text{H}^+$: 414,1829. Encontrado: 414,1844.

Ejemplo 332: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiciclohexil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 20 De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (18 mg, 0,050 mmol) descrito en el ejemplo 92, trietilamina (0,3 ml, 1,95 mmol) y clorhidrato de 2-aminociclohexanol (100 mg, 0,66 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiciclohexil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (8 mg, rendimiento del 38%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,29 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,86 (m, 1 H), 3,56-3,47 (m, 4 H), 2,07 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,42-1,23 (m, 4 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$: 426,1829. Encontrado: 426,1834.

Ejemplo 333: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 30 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando 3-amino-1-propanol para dar un sólido de color limón sólido: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,33 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,70 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,57 (3H, s), 1,83 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4+\text{H}^+$: 386,1516. Encontrado: 386,1501.

Ejemplo 334: 1-(2-Ainoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 35 Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,255 g, 0,48 mmol) en EtOH (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con hidrazina (0,151 ml, 4,81 mmol) durante 1 h a 50 °C. Se añadió más cantidad de hidrazina (0,075 ml a 1 h) después de 1 y 4 horas (0,15 ml a 4 h) y la reacción se agitó durante a total de 8 h a 50 °C. Después, la reacción se tapó y se enfrió en un refrigerador durante una noche. La suspensión resultante se filtró, después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,8 (m, 1 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,2 (m, 2 H) 4,9 (s a, 1 H), 7,1 (t, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 10,5 (m, 1 H); EN $^+$ EM: 401 (M+H $^+$).

Ejemplo 335: 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 45 Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,035 g, 0,068 mmol) en EtOH (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con etanolamina (8 mg, 0,13 mmol) durante 2 h a 150 °C en un recipiente para microondas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y Et $_2$ O y se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,4 (m, 5 H) 3,9 (t, J = 6,0 Hz, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,5 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,8 (t, J = 5,0 Hz, 1H) 7,1 (ddd, J = 9,0, 6,7, 2,2 Hz, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,8 (m, 4 H) 8,1 (d, J = 1,1 Hz, 1H) 8,5 (d, J = 1,3 Hz, 1 H) 10,0 (s, 1 H); EN $^+$ EM: 531 (M+H $^+$).

Ejemplo 336: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetaldehído

Una solución de 2-[2,2-bis(etiloxi)etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (24,60 g, 93 mmol) en THF (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con HCl 1 N (ac.) (75 ml, 75 mmol) y se llevó a reflujo. Después de agitar durante 20 h, la reacción se evaporó al vacío y el residuo se trituró con HCl 1 N (100 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con HCl 1 N, agua y Et₂O, y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 9,60 (1H, s), 7,87-7,95 (4H, m), 4,6 (2H, s).

10 Etapas 2: Síntesis de 3-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo

Una solución de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo (1,50 g, 5,47 mmol) y (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetaldehído (2,27 g, 12 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en ácido acético glacial (50 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (2,56 g, 12,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, se añadieron 40 ml de ácido acético glacial (40 ml) para diluir la reacción, seguido de 0,17 g de (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetaldehído y 0,45 g de triacetoxiborohidruro sódico. Después de agitar durante 2 h ½, la reacción se calentó a 45 °C durante una hora más. La reacción se evaporó al vacío y el residuo se trituró con agua (500 ml), se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,2 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 3,5 (c, J = 6,2 Hz, 2 H) 3,8 (t, J = 6,0 Hz, 2 H) 3,9 (s, 2 H) 4,2 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 7,1 (ddd, J = 9,1, 6,9, 1,8 Hz, 2 H) 7,3 (m, 3 H) 7,6 (t, J = 6,2 Hz, 1 H) 7,7 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,8 (m, 4 H); EN⁺EM: 447 (M+H⁺).

Etapas 3: Síntesis de 3-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo

25 Una solución de 3-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (1,88 g, 4,2 mmol) y cloruro de etil malonilo (1,2 ml, 8,4 mmol) en DCE (60 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 25 h. Se añadieron 0,3 ml más del cloruro de etil malonilo y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una hora más. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ ac. sat., agua y salmuera. Las fases acuosas se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se evaporaron al vacío y después se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25-60% en hexanos para proporcionar el producto en forma de un aceite: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,0 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,2 (m, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,2 (m, 1 H) 3,3 (s, 1 H) 3,7 (m, 2 H) 3,8 (cd, J = 7,1, 1,0 Hz, 2 H) 4,0 (m, 1 H) 4,3 (m, 2 H) 4,4 (ddd, J = 13,9, 7,4, 6,3 Hz, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (m, J = 6,0, 6,0, 2,9, 2,8 Hz, 2 H) 7,8 (ddd, J = 8,9, 6,9, 4,3 Hz, 4 H) 8,0 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,6 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) EN⁺EM: 561 (M+H⁺).

35 Etapas 4: Síntesis de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

40 Una solución de 3-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (2,05 g, 3,65 mmol) en EtOH (75 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se trató con DBU (0,709 ml, 4,74 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de reacción se trató con NaHSO₄ 1 N (5,0 ml). La suspensión resultante se diluyó con agua, se filtró, el sólido filtrado se lavó con agua, EtOH y Et₂O, y se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,4 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 4,0 (t, J = 7,0 Hz, 4 H) 4,4 (t, J = 6,5 Hz, 2 H) 4,5 (c, J = 7,3 Hz, 2 H) 7,0 (t, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,7 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2 H) 7,8 (s, 1 H) 7,8 (m, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 13,9 (ninguno, 1 H); EN⁺EM: 516 (M+H⁺).

45 Etapas 5: Síntesis de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

50 Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,021 g, 0,041 mmol) en EtOH (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con etoxietilamina (0,021 ml, 0,2 mmol) durante 10 min a 150 °C en un recipiente para microondas, después a 180 °C durante 10 min más. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con agua y Et₂O, después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (t, J = 6,95 Hz, 4 H) 1,56 - 1,91 (m, 1 H) 3,34 - 3,41 (m, 7 H) 3,88-3,92 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,53-4,56 (m, 1 H) 7,12 - 7,13 (m, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 2 H) 7,81-7,82 (m, 4 H) 8,14 - 8,15 (m, 1 H) 8,52 (dd, J = 1,47, 0,35 Hz, 1 H) 9,76 - 10,16 (m, 1 H); EN⁺EM: 559 (M+H⁺).

Ejemplo 337: N-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 324 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2 H), 6,84 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,08 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 2,99 (m, 4 H), 2,28-2,05 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₁N₃O₅FS (M+H)⁺ 446,1187, encontrado 446,1180.

Ejemplo 338: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-2-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,019 g, 0,047 mmol) y diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,43 mmol) en DMF (1 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se trató con anhídrido acético (0,004 ml, 0,042 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó ligeramente para solubilizar, después se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió agua (2 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N, se filtró y después se trituró con Et₂O y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,7 (s, 3 H) 3,3 (dd, J = 3,1, 1,3 Hz, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,3 (m, 2 H) 4,9 (t, J = 4,8 Hz, 1 H) 7,1 (t, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 8,0 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 10,4 (d, J = 6,2 Hz, 1 H) 17,2 (s, 1 H); EN⁺EM: 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 339: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2S)-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,28 (1H, t, J = 5 Hz), 8,50 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,12 (2H, m), 5,12 (2H, m), 4,94 (1H, d, J = 5 Hz), 4,11 (2H, s), 3,78 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s), 1,07 (3H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₅+H⁺: 457,18817. Encontrado: 457,18875.

Ejemplo 340: (±)-1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (±)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, d, J = 8 Hz), 8,50 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 8,4, 5,7 Hz), 7,12 (2H, t, J ~ 9 Hz), 5,12 (2H, m), 4,98 (1H, t, J = 5 Hz), 4,11 (2H, s), 4,03 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s), 1,15 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₅+H⁺: 457,18817. Encontrado: 457,18872.

Ejemplo 341: N-Etil-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando una solución de etilamina en metanol para dar un sólido de color limón sólido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,12 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,57 (3H, s), 3,48 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₁₉H₁₈FN₃O₃+H⁺: 356,1405. Encontrado: 356,1410.

Ejemplo 342: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(3-metoxipropil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando 3-metoxipropilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,27 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,12 (2H, s), 3,57 (3H, s), 3,54 (2H, m), 3,49 (2H, m), 3,36 (3H, s), 1,90 (2H, m); HRMS calc. para C₂₁H₂₂FN₃O₄+H⁺: 400,1667. Encontrado: 400,1672.

Ejemplo 343: N-[2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,084 mmol) descrito en el ejemplo 92, clorhidrato de 2-amino-N,N-dimetiletanosulfonamida (200 mg, 1,09 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,27 mmol), se preparó N-[2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (19 mg, rendimiento del 49%) en forma de un sólido de color pardo después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,55 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,89 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,24 (m, 2 H), 2,89 (s, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₄FN₄O₅S: 463,1446 Encontrado:

463,1451.

Ejemplo 344: 4-[[[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-ilcarbonil]amino]metil]ciclohexanocarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,084 mmol) descrito en el ejemplo 92 y 4-(aminometil)ciclohexanocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (221 mg, 1,04 mmol) se preparó 4-[[[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-ilcarbonil]amino]metil]ciclohexanocarboxilato de 1,1-dimetiletilo (35 mg, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,24 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,29 (m, 2 H), 2,12 (m, 2 H), 1,92 (m, 5 H), 1,60 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,03 (m, 2 H). HRMS *m/z* calc. para C₂₉H₃₅FN₃O₅: 524,2555 Encontrado: 524,2557.

Ejemplo 345: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,084 mmol) descrito en el ejemplo 92, trietilamina (0,05 ml, 0,364 mmol) y clorhidrato de [2-(metilsulfonil)etil]amina (174 mg, 1,08 mmol) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (11 mg, rendimiento del 22%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,61 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H); EM *m/z* 434 (M+1).

Ejemplo 346: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[[[2-hidroxi]etil]amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}carbamato de metilo

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi)etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,0207 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,43 mmol) en DMF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloroformiato de metilo (0,0038 ml, 0,049 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml) y la reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título a partir de una fracción pura concentrada al vacío en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,2 (m, 2 H) 3,4 (m, 5 H) 3,6 (m, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,3 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,9 (t, J = 4,9 Hz, 1 H) 7,1 (t, J = 8,9 Hz, 2 H) 7,3 (t, J = 6,0 Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 10,4 (m, 1 H); EN⁺EM: 459 (M+H⁺).

Ejemplo 347: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[2-[4-(metilsulfonil)fenil]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,084 mmol) descrito en el ejemplo 92, trietilamina (0,5 ml, 4,08 mmol) y {2-[4-(metilsulfonil)fenil]etil}amina (250 mg, 1,25 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-N-[2-[4-(metilsulfonil)fenil]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (11 mg, rendimiento del 26%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,28 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,16-7,14 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,06-3,02 (m, 5 H); HRMS *m/z* calc. para: C₂₆H₂₅FN₃O₅S: 510,1493 Encontrado: 510,1498.

Ejemplo 348: 1-(2-Aminoetil)-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,155 g, 0,277 mmol) en EtOH (6,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con hidrazina (0,218 ml, 6,92 mmol) durante 7 h a 50 °C. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de calentar durante 6,5 h más a 50 °C, la solución resultante se vertió en agua (75 ml), se enfrió y la suspensión resultante se filtró y se lavó con 3:1 de agua:EtOH fría. Después, el sólido se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,8 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 3,5 (c, J = 6,9 Hz, 2 H) 3,5 (s, 4 H) 4,2 (s, 2 H) 4,2 (t, J = 7,1 Hz, 2 H) 7,1 (t, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,4 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 10,4 (s, 1 H); EN⁺EM: 429 (M+H⁺).

Ejemplo 349: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-(3-propoxipropil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96 usando 3-N-propoxipropilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,25 (1H, m), 8,57 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,55 (4H, m), 3,40 (2H, m), 1,91 (2H, m) 1,60 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para

$C_{23}H_{26}FN_3O_4 + H^+$: 428,1980. Encontrado: 428,1987.

Ejemplo 350: *N*-(3-Butoxipropil)-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando 3-butoxipropilamina para dar un sólido de color blanco: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,25 (1H, m), 8,57 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,52 (4H, m), 3,43 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,91 (3H, t, $J = 7$ Hz); HRMS calc. para $C_{24}H_{28}FN_3O_4 + H^+$: 442,2137. Encontrado: 442,2143.

Ejemplo 351: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-{2-[(1-metiletil)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-aminoetilisopropiléter, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 11,72 (1H, s a), 10,88 (1H, s a), 10,06 (1H, s a), 8,18 (1H, s), 7,30-7,25 (3H, m), 7,16-7,11 (2H, m), 3,98 (2H, s a), 3,57-3,54 (1H, m), 3,50-3,38 (4H, m), 1,08 (6H, d, $J = 5,7$ Hz); HRMS calc. para $C_{21}H_{22}FN_3O_4 + H^+$: 400,1667. Encontrado 400,1673.

Ejemplo 352: 1-[2-(Acetilamino)etil]-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,020 g, 0,047 mmol) y diisopropiletilamina (0,041 ml, 0,24 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con anhídrido acético (0,0044 ml, 0,047 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó ligeramente para solubilizar el material reaccionado a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió agua (2 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con $NaHSO_4$ 1 N, se filtró después se trituro con Et_2O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN 1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,1 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H) 1,7 (s, 3 H) 3,3 (dd, $J = 12,5, 5,3$ Hz, 2 H) 3,5 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H) 3,5 (s, 4 H) 4,1 (s, 2 H) 4,3 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H) 7,1 (t, $J = 9,0$ Hz, 2 H) 7,4 (dd, $J = 8,4, 5,5$ Hz, 2 H) 8,0 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 10,4 (s, 1 H) 17,1 (s, 1 H); EN^+EM : 471 ($M+H^+$).

Ejemplo 353: {2-[3-({2-(Etiloxi)etil}amino)carbonil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}carbamato de metilo

Una solución de 1-(2-aminoetil)-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,02 g, 0,047 mmol) y diisopropiletilamina (0,041 ml, 0,24 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloroformiato de metilo (0,0036 ml, 0,047 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con $NaHSO_4$ 1 N, se filtró, después se lavó con $NaHSO_4$ 1 N y Et_2O , antes de secar al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN 1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,1 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H) 3,3 (m, 2 H) 3,4 (s, 3 H) 3,5 (m, 7 H) 4,1 (s, 2 H) 4,3 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H) 7,1 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H) 7,3 (m, 1H) 7,4 (m, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 17,1 (s, 1 H); EN^+EM : 487 ($M+H^+$).

Ejemplo 354: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,084 mmol) descrito en el ejemplo 92, trietilamina (0,1 ml, 0,818 mmol) y 1-(metilsulfonil)-4-piperidinamina en forma de la sal de ácido trifluoroacético (171 mg, 0,589 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (15 mg, rendimiento del 43%), en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 4,14-4,09 (m, 3 H), 3,75-3,69 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 2,97 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,14 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{23}H_{26}FN_4O_5S$: 489,1602 Encontrado: 489,1609.

Ejemplo 355: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[3-(metiltio)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,084 mmol) descrito en el ejemplo 92 y [3-(metiltio)propil]amina (0,02 ml, 0,589 mmol) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[3-(metiltio) propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (15 mg, rendimiento del 43%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,25 (s a, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,59-3,54 (m, 5 H), 2,59 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 1,95 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{21}H_{23}FN_3O_3S$: 416,1438 Encontrado: 416,1447.

Ejemplo 356: 1-(2-[(Dimetilamino)carbonil]amino)etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,019 g, 0,047 mmol) y diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) en DMF (1,2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de *N,N*-dimetilcarbonilo (0,0038 ml, 0,041 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió EtOH (0,25 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en NaHSO₄ 1 N y se refrigeró durante una noche. Se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título a partir de una fracción pura concentrada al vacío en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,7 (s, 6 H) 3,3 (s, 4 H) 3,4 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 3,6 (t, J = 5,3 Hz, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,2 (t, J = 6,0 Hz, 2 H) 4,9 (m, 1 H) 6,5 (m, 1 H) 7,1 (t, J = 8,9 Hz, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 10,4 (s, 1 H); EN⁺EM: 472 (M+H⁺).

Ejemplo 357: N-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 324 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,61-7,56 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,14 (m, 4 H), 2,49-2,28 (m, 4 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₇H₂₆N₄O₅FS (M+H)⁺ 537,1608, encontrado 537,1616.

Ejemplo 358: 1-(2-[(Dimetilamino)carbonil]amino)etil-N-[2-(etilo)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Una solución de 1-(2-aminoetil)-N-[2-(etilo)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,02 g, 0,047 mmol) y diisopropiletilamina (0,041 ml, 0,24 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de *N,N*-dimetilcarbonilo (0,0043 ml, 0,047 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadieron 0,001 ml más del cloruro y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h más. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se suspendió en DMSO y agua, se filtró, después se lavó con agua y Et₂O antes de secar al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 2,7 (s, 6 H) 3,3 (d, J = 7,0 Hz, 2 H) 3,5 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 3,5 (s, 4 H) 4,1 (s, 2 H) 4,2 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 6,6 (m, 1 H) 7,1 (t, J = 8,9 Hz, 2 H) 7,4 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 10,4 (s, 1 H); EN⁺EM: 500 (M+H⁺).

Ejemplo 359: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando (S)-(+)-2-amino-1-propanol para dar un sólido de color amarillo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,21 (1H, d, J = 7 Hz), 8,54 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,27 (1H, m), 4,13 (2H, s), 3,83 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,52 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₂₀FN₃O₄+H⁺: 386,1516. Encontrado: 386,1512.

Ejemplo 360: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando (R)-(-)-2-amino-1-propanol para dar un sólido de color amarillo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,20 (1H, d, J = 7 Hz), 8,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,26 (1H, m), 4,13 (2H, s), 3,83 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,51 (3H, s), 1,31 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₂₀FN₃O₄+H⁺: 386,1516. Encontrado: 386,1517.

Ejemplo 361: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 96, usando (R)-(-)-1-amino-2-propanol para dar un sólido de color amarillo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,42 (1H, m), 8,53 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,16 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,08 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,34 (1H, m), 1,27 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₂₀FN₃O₄+H⁺: 386,1516. Encontrado: 386,1518.

Ejemplo 362: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Etapa 1: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo , etapa 1, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (160 mg, 0,468 mmol), (bis-trimetilsilil)amida de litio (0,94 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,940 mmol) y yodoetano (0,22 ml, 2,81 mmol), se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (170 mg, rendimiento del 95%) en

forma de un aceite de color amarillo. El producto se llevó hacia delante sin purificación adicional. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,10-7,05 (m, 2 H), 6,95-6,91 (m, 2 H), 4,39 (m, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 1,35 (m, 3 H), 1,15 (m, 3 H); EM m/z 393 ($M+23$).

Etapa 2: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-[metil(metilsulfonyl)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (38 mg, 0,103 mmol), y *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilmetanosulfonamida (489 mg, 3,21 mmol), se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-[metil(metilsulfonyl)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (33 mg, rendimiento del 67%) en forma de un sólido de color blanco, después de purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,42 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,66 (m, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 1,23 (m, 3 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: 477,1602 Encontrado: 477,1610.

Ejemplo 363: *N*-[2-(Acetilamino)etil]-1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,081 mmol) y *N*-(2-aminoetil)acetamida (66 mg, 0,648 mmol) se preparó *N*-[2-(acetilamino)etil]-1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (21 mg, rendimiento del 60%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,31 (s a, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,14-7,11 (m, 2 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 6,85 (s a, 1 H), 4,16 (m, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,20 (m, 3 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_4$: 427,1776 Encontrado: 427,1783.

Ejemplo 364: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,081 mmol) y 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona (0,17 ml, 0,648 mmol) se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (13 mg, rendimiento del 35%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,36 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 7,04-6,94 (m, 2 H), 4,41 (s, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,45-3,39 (m, 4 H), 1,21 (m, 3 H); EM m/z 454 ($M+1$).

Ejemplo 365: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y *S*-(+)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y usando *N,N*-dimetilformamida como disolvente de reacción. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ , se observan tautómeros 11,71 (1H, s a), 10,71 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 8,18 (0,59H, s), 8,14 (0,41H, s), 7,36-7,23 (3H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 4,78 (1H, t, $J = 5$ Hz), 3,98 (2H, s), 3,97-3,95 (1H, m), 3,49-3,41 (1H, m), 3,26-3,21 (1H, m), 1,13 (1,62H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,08 (1,38H, d, $J = 6,6$ Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$: 372,1360. Encontrado 372,1356.

Ejemplo 366: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y *R*-(-)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y usando *N,N*-dimetilformamida como disolvente de reacción. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (d_6 -DMSO) se observaron tautómeros δ 11,72 (1H, s a), 10,70 (1H, s a), 10,04 (1H, s a), 8,17 (0,23H, s), 8,14 (0,77H, s), 7,34-7,22 (3H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 4,79-4,77 (1H, m), 3,98 (2H, s), 3,97-3,92 (1H, m), 3,29-3,21 (1H, m), 1,13 (1,65H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,08 (1,35H, d, $J = 6,6$ Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$: 372,1354. Encontrado 372,1361.

Ejemplo 367: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de etil 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato (30 mg, 0,081 mmol) y 2-amino-1-propanol (0,052 ml, 0,648 mmol) se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (21 mg, rendimiento del 66%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,34 d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 4,21-4,14 (m, 4 H), 3,79 (dd, $J = 10,8, 3,6$ Hz, 1 H), 3,68 (dd, $J = 10,8, 6$ Hz, 1 H), 1,32 (d, $J = 6,8$

Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); HRMS m/z calc. para $C_{21}H_{23}FN_3O_4$: 400,1667 Encontrado: 400,1674.

Ejemplo 368: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,081 mmol) y 2-aminoetanol (0,05 ml) se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (18 mg, rendimiento del 58%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,20-4,13 (m, 4 H), 3,85 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 1,22 (m, 3 H); HRMS m/z calc. para $C_{20}H_{21}FN_3O_4$: 386,1510 Encontrado: 386,1517.

Ejemplo 369: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,081 mmol) y 1-amino-2-propanol (0,05 ml) se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (12 mg, rendimiento del 38%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,49 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,05-7,07 (m, 2 H), 4,23-4,06 (m, 5 H), 3,62 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 1,29-1,22 (m, 6 H); HRMS m/z calc. para $C_{21}H_{23}FN_3O_4$: 400,1667 Encontrado: 400,1673.

Ejemplo 370: 1-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una mezcla de etil 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato (50 mg, 0,095 mmol) y etanolamina (28 μ l, 0,46 mmol) se combinó en etanol (3 ml) y calentó en un tubo para microondas dos veces durante 10 min a 150 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y el producto en bruto se filtró y se lavó con $NaHSO_4$ 1 N. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con CH_3CN acuoso al 10-90% que contenía ácido fórmico al 0,1% proporcionó un sólido de color blanco: RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 10,36 (1H, a), 8,53 (1H, s), 7,81-7,86 (2H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,12-7,17 (2H, m), 6,99 (2H, t, J = 9 Hz), 4,24 (2H, t, J = 8 Hz), 4,08 (2H, s), 3,81-3,87 (2H, m), 3,76 (2H, t, J = 6 Hz), 3,58-3,64 (2H, m), 2,44 (1H, a), 2,01-2,09 (2H, m); EN^+EM : 545 ($M+H^+$).

Ejemplo 371: 1-[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

N-[2,2-bis(metiloxi)etil]-3-cloro-1-propanosulfonamida. A una solución fría (0 °C) de aminoacetaldehído dimetil acetal (2,22 ml, 20,4 mmol) y trietilamina (3,54 ml, 25,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (2,06 ml, 16,9 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de trituración con éter proporcionó *N*-[2,2-bis(metiloxi)etil]-3-cloro-1-propanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,56 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,42 (s, 6 H), 3,25-3,21 (m, 4 H), 2,28 (m, 2 H).

1,1-Dióxido de 2-[2,2-bis(metiloxi)etil]isotiazolidina. A una suspensión fría (0 °C) de hidruro sódico (267 mg, 60% en aceite, 6,67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió gota a gota *N*-[2,2-bis(metiloxi)etil]-3-cloro-1-propanosulfonamida (1,49 g, 6,06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionaron 1,1-dióxido de 2-[2,2-bis(metiloxi)etil]isotiazolidina en forma de un aceite transparente. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,51 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,41-3,37 (m, 8 H), 3,17-3,11 (m, 4 H), 2,35 (m, 2 H).

(1,1-Dióxido-2-isotiazolidinil)acetaldehído. A una solución de 1,1-dióxido de 2-[2,2-bis(metiloxi)etil]isotiazolidina (1,00 g, 4,77 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico (600 μ l, acuoso 1 M, 0,600 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 10 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. El exceso de acetona se retiró al vacío y el residuo resultante se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de cromatografía ultrarrápida (del 0 al 5%, metanol en diclorometano) proporcionaron (1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)acetaldehído en forma de un aceite de color pardo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,64 (s, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 3,20 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,44 (m, 2 H).

3-[[2-(1,1-Dióxido-2-isotiazolidinil)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo y (1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)acetaldehído, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 265 y se obtuvo en forma de un aceite de color parduzco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1 H), 7,89 (a, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2 H), 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 3,29-3,24 (m, 4

H), 3,13 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM m/z 422 (M+H)⁺.

3-[[2-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)etil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-[[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2 H), 7,00 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,71-2,88 (m, 14 H), 4,04 (s, 2 H), 2,48-2,22 (m, 2 H), 1,48-1,13 (m, 6 H); MS m/z 536 (M+H)⁺.

1-[2-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-[[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)etil][3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,52 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,40 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,37 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,30 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,09 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,27 (m, 2 H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM m/z 490 (M+H)⁺.

1-[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de etil 1-[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,42 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,87 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,36 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,26 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,08 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,25 (m, 2 H); HRMS C₂₃H₂₅FN₄O₆S (M+H)⁺ calc. 505,1479, encontrado 505,1558.

Ejemplo 372: 1-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(etiloxi)etanamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 370 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 573 (M+H)⁺.

Ejemplo 373: {3-[3-((2-(Etiloxi)etil)amino)carbonil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}carbamato de metilo

Etapa 1: Síntesis de 1-(3-aminopropil)-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (261 mg, 0,46 mmol) y hidrazina anhidra (286 µl, 9,1 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua (40 ml) y la suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C y se recogió por filtración a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,52 (1H, a), 8,44 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,33-7,39 (2H, m), 7,09-7,16 (2H, m), 4,22 (2H, t, J = 7 Hz), 4,13 (2H, s), 3,42-3,50 (6H, m), 2,61 (2H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,73 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 443 (M+H)⁺.

{3-[3-((2-(Etiloxi)etil)amino)carbonil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}carbamato de metilo. Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (15 mg, 0,034 mmol), clorofornio de metilo (2,6 µl, 0,034 mmol) y diisopropiletilamina (30 µl, 0,17 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se evaporó al vacío y purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con CH₃CN acuoso al 10-90% que contenía ácido fórmico al 0,1% para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,29 (2H, a), 8,57 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,13-7,18 (2H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 5,60 (2H, a), 4,23 (2H, t, J = 7 Hz), 4,13 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,63 (2H, a), 3,56 (2H, c, J = 7 Hz), 3,11 (2H, a), 1,74-1,81 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 374: 1-(3-Aminopropil)-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (261 mg, 0,46 mmol) e hidrazina anhidra (286 µl, 9,1 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua (40 ml) y la suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C y se recogió por filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,52 (1H, a), 8,44 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,33-7,39 (2H, m), 7,09-7,16 (2H, m), 4,22 (2H, t, J = 7 Hz), 4,13 (2H, s), 3,42-3,50 (6H, m), 2,61 (2H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,73 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 375: 1-[3-(Acetilamino)propil]-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-aminopropil)-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y anhídrido acético, empleando procedimientos similares a los descritos en la Etapa 2 del Ejemplo 373 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 485 (M+H⁺).

Ejemplo 376: 1-(3-[(dimetilamino)carbonil]amino)propil)-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-aminopropil)-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de dimetilcarbamil, empleando procedimientos similares a los descritos en la Etapa 2 del Ejemplo 373 y se obtuvo en forma de un líofilo: EN⁺EM: 514 (M+H⁺).

Ejemplo 377: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 316, etapa 1, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,0584 mmol), (bis-trimetilsilil)amida de litio (0,18 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,18 mmol) y 3-yodo-1-propanol (0,03 ml, 0,350 mmol) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (22 mg, rendimiento del 95%) en forma de un aceite de color amarillo. El producto se llevó hacia delante sin purificación adicional. EM *m/z* 423 (M+23).

S7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (27 mg, 0,0675 mmol) y 2-aminoetanol (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (13 mg, rendimiento del 46%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,28 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,51 (1 H), 7,15-7,11 (m, 2 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₃N₃O₅F: 416,1622 Encontrado: 416,1634.

Ejemplo 378: 1-[2-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,24 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,42 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,36 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,26 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,07 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,24 (m, 2 H); HRMS C₂₄H₂₇N₄O₆S (M+H)⁺ calc. 519,1635, encontrado 519,1718.

Ejemplo 379: 1-[2-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202. El fenol libre existió en forma de un aceite y por tanto se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico y se concentró para dar el fenolato sódico correspondiente, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 7,00 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,42 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,47-3,33 (m, 8 H), 3,26 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,07 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,40 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 2,24 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H); HRMS C₂₈H₃₂N₅O₆S (M+H)⁺ calc. 586,2057, encontrado 586,2133.

Ejemplo 380: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-1-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo 316, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,025 mmol) y N-(2-aminoetil)-N-metilmetanosulfonamida (50 mg, 0,329 mmol) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-1-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (8 mg, rendimiento del 62%) en forma de un sólido de color blanco después de purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,36 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,16-7,13 (m, 2 H), 7,02-6,98 (m, 2 H), 4,33 (m, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,68-3,61 (m, 4 H), 3,39 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H); EM *m/z* 507 (M+1).

Ejemplo 381: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxiopropil)-N-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilmetanosulfonamida (100 mg, 0,657 mmol) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxiopropil)-*N*-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (18 mg, rendimiento del 24%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,31 (s a, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 7,05-6,99 (m, 2 H), 4,37 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 1,83 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₈N₄O₆FS: 507,1714. Encontrado: 507,1712.

Ejemplo 382: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (1-aminociclopentil)metanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma un sólido de color crema: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,32 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 8,5, 6 Hz), 7,12 (2H, t, J ~ 9 Hz), 5,12 (2H, s), 5,04 (1H, a), 4,11 (2H, s), 3,51 (2H, s), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,74 (4H, m), 1,56 (2H, m); HRMS calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅+H⁺: 497,2200. Encontrado: 497,2200.

Ejemplo 383: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-amino-2-metil-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma un sólido de color crema: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,35 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,74 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 8,6, 5,6 Hz), 7,12 (2H, t, J ~ 9 Hz), 5,11 (2H, s), 5,09 (1H, m), 4,10 (2H, s), 3,44 (2H, d, J = 5 Hz), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s), 1,32 (6H, s); HRMS calc. para C₂₄H₂₇FN₄O₅+H⁺: 471,2044. Encontrado: 471,2040.

Ejemplo 384: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilmetanosulfonamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma un sólido de color crema: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,20 (1H, t a, J = 6 Hz), 8,51 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,31 (2H, dd, J = 8,3, 6 Hz), 7,12 (2H, t, J = ~9 Hz), 5,12 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,55 (2H, c, J = 6 Hz), 3,25 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,79 (3H, s); HRMS calc. para C₂₄H₂₈FN₅O₆+H⁺: 534,1823. Encontrado: 534,1812.

Ejemplo 385: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, d, J = 8 Hz), 8,50 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 8,6, 6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,12 (2H, m), 5,00 (1H, a), 4,11 (2H, s), 4,03 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s), 1,15 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₅+H⁺: 457,1887. Encontrado: 457,1881.

Ejemplo 386: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2S)-2-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, d, J = 8 Hz), 8,50 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 8,6, 6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,12 (2H, m), 4,98 (1H, t, J = 5 Hz), 4,11 (2H, s), 4,03 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,82 (3H, s), 1,15 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₅+H⁺: 457,1887. Encontrado: 457,1879.

Ejemplo 387: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-([(2R)-2-hidroxiopropil]amino) carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245 y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18, fase estacionaria; CH₃CN al 10-100%/agua/fase móvil de ácido fórmico al 0,1%). El material resultante se trató con 1,3 equivalentes de una solución 1 N de NaOH y se trituró con CH₃CN para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,59 (1H, a), 8,14 (1H, s), 7,26 (3H, m), 7,10 (2H, m), 4,92 (2H, s), 4,80 (1H, a), 3,99 (2H, s), 3,67 (1H, a), 3,15 (2H, m), 3,08 (3H, s), 2,78 (3H, s), 1,04 (3H, d a, J~5 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₅+H⁺: 457,1887. Encontrado: 457,1882.

Ejemplo 388: 1-(2-Aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[(1-metiletil)oxi]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,143 g, 0,28 mmol) en EtOH (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 2-[(1-metiletil)oxi]jetanamina (0,102 ml, 0,83 mmol) durante 50 min a 130 °C en un recipiente para microondas. La reacción se transfirió a un tubo de ensayo, se diluyó con EtOH (35 ml) y se trató con hidrazina (0,174 ml, 5,55 mmol) durante 4 h a 50 °C. Después haber enfriado la reacción a temperatura ambiente la suspensión resultante se diluyó con agua (150 ml) y se refrigeró durante una noche. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 3:1 de agua:EtOH y se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (d, J = 6,2 Hz, 6 H) 2,8 (s a, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,5 (m, 4 H) 3,6 (m, 1 H) 4,2 (s, 2 H) 7,1 (t, J = 9,3 Hz, 2 H) 7,4 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 10,4 (s, 1 H); EN⁺EM: 443 (M+H⁺).

Ejemplo 389: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida-[3-(4-morfolinil)propil]amina (1:1)

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con [3-(4-morfolinil)propil]amina (0,035 ml, 0,24 mmol) durante 40 min a 130 °C en un recipiente para microondas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y Et₂O, y después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,5 (m, 4 H) 2,2 (t, J = 7,0 Hz, 2 H) 2,3 (m, 11 H) 2,6 (t, J = 6,9 Hz, 2 H) 3,2 (c, J = 6,5 Hz, 2 H) 3,5 (c, J = 4,9 Hz, 8 H) 3,9 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,5 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 7,1 (ddd, J = 9,1, 6,7, 2,1 Hz, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,8 (m, 4 H) 8,1 (s, 1 H) 8,4 (t, J = 1,1 Hz, 1 H) 10,0 (t, J = 6,0 Hz, 1 H); EN⁺EM: 614 (M+H⁺).

Ejemplo 390: 1-[2-(1,3-dDioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (2,5 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se trató con 1-(tetrahidro-2-furanil)metanamina (0,025 ml, 0,24 mmol) durante 40 min a 130 °C en un recipiente para microondas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y Et₂O, y después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,7 (m, 4 H) 3,2 (m, 2 H) 3,6 (m, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 3,9 (t, J = 5,7 Hz, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,6 (m, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,8 (s, 4 H) 8,2 (s, 1 H) 8,5 (d, J = 1,4 Hz, 1 H) 10,0 (t, J = 5,8 Hz, 1 H); EN⁺EM: 571 (M+H⁺).

Ejemplo 391: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[(1-metiletil)oxi]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[(1-metiletil)oxi]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,021 g, 0,046 mmol) y diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,23 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con anhídrido acético (0,0046 ml, 0,048 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N. Se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró. Después, el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (d, J = 6,0 Hz, 6 H) 1,7 (s, 3 H) 3,3 (c, J = 6,1, 2 H) 3,5 (m, 3 H) 3,6 (m, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,3 (t, J = 6,5 Hz, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,4 (ddd, J = 12,1, 5,5, 3,2 Hz, 2 H) 8,0 (d, J = 6,0 Hz, 1 H) 8,2 (d, J = 1,3 Hz, 1 H) 8,5 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 10,4 (t, J = 5,1 Hz, 1 H) 17,1 (s, 1 H); EN⁺EM: 485 (M+H⁺).

Ejemplo 392: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-[(1-metiletil)oxi]etil]amino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}carbamato de metilo

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-{2-[(1-metiletil)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,020 g, 0,045 mmol) y diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,23 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con clorofórmio de metilo (0,0036 ml, 0,047 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N. La suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y Et₂O, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, J = 6,18 Hz, 6 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 4 H) 3,61 (dt, J = 12,07, 6,04 Hz, 1 H) 4,14 (s, 2 H) 4,29 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 7,11-7,19 (m, 2 H) 7,26 (t, J = 5,62 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 8,56, 5,48 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,38 (t, J = 5,48 Hz, 1 H) 17,12 (s, 1 H); EN⁺EM: 501 (M+H⁺).

Ejemplo 393: N-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y N-(2-aminoetil)acetamida (100 mg, 0,99 mmol) se preparó N-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (21 mg, rendimiento del 31%) en forma de un sólido de color castaño después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (metanol-d₄/CDCl₃) δ 10,18 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,09-7,05 (m, 2 H), 6,94-6,88 (m, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 7,70 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 1,86 (s, 3 H), 1,74 (m, 2 H); EM *m/z* 457 (M+1).

Ejemplo 394: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y 2-amino-1-propanol (0,07 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 31%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,16 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 4,29-4,24 (m, 3 H), 4,11 (s, 2 H), 3,76 (dd, J = 11,2, 4 Hz, 1 H), 3,65 (dd, J = 11,2, 6 Hz, 1 H), 3,50 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₅N₃O₅F: 430,1778 Encontrado: 430,1786.

Ejemplo 395: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona (0,4 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (22 mg, rendimiento del 31%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,25 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 7,03-7,12 (m, 2 H), 4,73 (s a, 1 H), 4,29 (s a, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,64-3,39 (m, 10 H), 1,79 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₇N₅O₅F: 484,1996 Encontrado: 484,1997.

Ejemplo 396: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 2-amino-1-propanol (0,0041 ml, 0,051 mmol) durante 10 min a 150 °C en un recipiente para microondas. Se añadieron 0,001 ml más de la amina a la reacción y se sometió adicionalmente a microondas durante 20 min a 150 °C. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 3,86 - 3,95 (m, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 4,43 - 4,52 (m, 1 H) 4,57 - 4,65 (m, 1 H) 4,90 (t, J = 5,31 Hz, 1H) 7,10 - 7,16 (m, 2H) 7,31-7,38 (m, 2H) 7,80 - 7,85 (m, 4H) 8,15 - 8,18 (m, 1 H) 8,52 (d, J = 1,46 Hz, 1 H) 9,96 (d, J = 7,87 Hz, 1 H) 17,25 (s, 1 H); EN⁺EM: 545 (M+H⁺).

Ejemplo 397: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-{2-[(2-hidroxietil)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 2-[(2-aminoetil)oxi]etanol (0,0042 ml, 0,058 mmol) durante 10 min a 150 °C en un recipiente para microondas. Se añadieron 0,001 ml más de la amina a la reacción y se sometió adicionalmente a microondas a 20 min a 150 °C.

Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con 1:1 de agua:EtOH y después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,35 - 3,44 (m, 6 H) 3,44 - 3,51 (m, 2 H) 3,90 (t, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 3 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 2 H) 7,82 (s, 4 H) 8,14 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,02 (m, 1 H) 17,11 (s, 1 H); EN⁺EM: 575 (M+H⁺).

Ejemplo 398: 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (0,008 ml, 0,078 mmol) durante 20 min a 160 °C en un recipiente para microondas. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 40 min a 160 °C, se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,57 (s, 6 H) 1,93 (s, 1 H) 2,91 (d, J = 5,19 Hz, 2 H) 3,08 (d, J = 5,62 Hz, 2 H) 3,92 (t, J = 5,33 Hz, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 4,56 - 4,68 (m, 3 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,80 (s, 4 H) 8,22 (d, J = 0,84 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 0,56 Hz, 1 H) 10,02 (t, J = 6,32 Hz, 1 H); EN⁺EM: 573 (M+H⁺).

Ejemplo 399: N-[2-(Etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{3-[(4-morfolinilcarbonil)amino]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-aminopropil)-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolinilcarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en la Etapa 2 del Ejemplo 373 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 556 (M+H⁺).

Ejemplo 400: N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-1-{3-[(2-furanilcarbonil)amino]propil}-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (25 mg, 0,057), cloruro de 2-furancarboxililo (5,8 µl, 0,059 mmol) y DIEA (49 µl, 0,282 mmol) se combinó en DMF anhidra (1,5 ml). Después de agitar en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 0,5 h, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y se repartió entre EtOAc y NaHSO₄ 1 N. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto se cristalizó en MeOH/Et₂O y se recogió por filtración, proporcionando un sólido de color blanco: EN⁺EM: 537 (M+H⁺).

Ejemplo 401: N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-{3-[(2-tienilcarbonil)amino]propil}-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-aminopropil)-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 2-tiofenocarboxililo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 400 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 553 (M+H⁺).

Ejemplo 402: N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(3-aminopropil)-N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de metanosulfonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 400 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: EN⁺EM: 521 (M+H⁺).

Ejemplo 403: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 1-(metiloxi)-2-propanamina (0,0069 ml, 0,078 mmol) durante 20 min a 160 °C y durante 40 min a 150 °C en un recipiente para microondas. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min a 150 °C después de la adición de equivalente adicional (0,0069 ml) de la propanamina, se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 2,09 (s, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 5 H) 3,90 (t, J = 5,31 Hz, 2 H) 4,02 - 4,11 (m, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 4,49 - 4,60 (m, 2 H) 7,13 (t, J = 8,88 Hz, 2 H) 7,36 (dd, J = 8,70, 5,77 Hz, 2 H) 7,79 - 7,85 (m, 4 H) 8,18 (s, 1 H) 8,54 (d, J = 1,28 Hz, 1 H) 9,96 (d, J = 8,42 Hz, 1 H); EN⁺EM: 559 (M+H⁺).

Ejemplo 404: 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 2-(4-morfolinil)etanamina (0,008 ml, 0,061 mmol) durante 30 min a 150 °C. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min a 150 °C después de la adición de un equivalente adicional (0,008 ml) de la amina, se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 - 2,34 (m, 6 H) 3,33 - 3,37 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 4 H) 3,91 (t, J = 5,69 Hz, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,56 (t, J = 5,62 Hz, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,82 (s, 4 H) 8,16 (d, J = 1,12 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 0,84 Hz, 1 H) 10,04 (t, J = 6,18 Hz, 1 H); EN⁺EM: 600 (M+H⁺).

Ejemplo 405: 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 3-(1H-imidazol-1-il)-1-propanamina (0,0072 ml, 0,061 mmol) durante 30 min a 150 °C. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min a 150 °C después de la adición de un equivalente adicional (0,0072 ml) de la amina, se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 - 1,84 (m, 2 H) 3,18 (c, J = 6,60 Hz, 2 H) 3,83 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 3,91 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 4,57 (t, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,90 (t, J = 1,05 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 3 H) 7,37 (td, J = 6,00, 2,32 Hz, 2 H) 7,57 (t, J = 1,12 Hz, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 2 H) 7,78 - 7,83 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 9,93 (t, J = 6,04 Hz, 1 H) 17,12 (s a, 1H); EN⁺EM: 595 (M+H⁺).

Ejemplo 406: 1-(2-Amino-2-oxoetil-7-(4-fluorobencil)-3-[[2-(metoxietil)amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

El compuesto en ejemplo 162 se trató de una manera similar al ejemplo 166 para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,49 (1H, m), 8,17 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,26 (2H, m), 7,08 (3H, m), 4,68 (2H, s), 3,99 (2H, s), 3,37 (4H, m), 3,24 (3H, s).

Ejemplo 407: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y [2-(metiloxi)etil]amina (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (21 mg, rendimiento del 33%) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,22 (s a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,16-7,16 (m, 2 H), 7,03-6,99 (m, 2 H), 4,31 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 1,82 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para C₂₂H₂₅N₃O₅F: 430,1778 Encontrado: 430,1778.

Ejemplo 408: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-N-[2-[(1-metiletil)sulfonil]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol), trietilamina (0,2 ml, 1,41 mmol) y clorhidrato de 2-amino-N,N-dimetiletanosulfonamida (89 mg, 0,47 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-N-[2-[(1-metiletil)sulfonil]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (14 mg, rendimiento del 18%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,40 (s a, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,13-7,09 (m, 2 H), 6,99-6,94 (m, 2 H), 4,26 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,84 (s, 6 H), 1,78 (m, 2 H).

Ejemplo 409: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y metilamina (0,1 ml de una solución 8 M en etanol) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (10 mg, rendimiento del 17%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,97 (s a, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,04-6,99 (m, 2 H), 4,32 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,01 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,83 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₁N₃O₄F: 386,1516 Encontrado: 386,1517.

Ejemplo 410: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-

hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y 1-amino-2-propanol (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (22 mg, rendimiento del 34%) en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,27 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,14-7,10 (m, 2 H), 6,99-6,94 (m, 2 H), 4,26 (m, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 3,55-3,47 (m, 3 H), 3,29 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,19 (d, J = 6 Hz, 3 H); EM *m/z* 430 (M+1).

Ejemplo 411: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,93 (a, 1 H), 10,38 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2 H), 7,08 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,55-3,47 (m, 4 H), 3,27 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₃N₅O₄F (M+H)⁺ 452,1734, encontrado 452,1734.

Ejemplo 412: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,0085 ml, 0,061 mmol) durante 30 min a 150 °C. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min a 150 °C después de la adición de un equivalente adicional (0,0085 ml) de la amina, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NaHSO₄ 1 N. La suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró al vacío. El residuo filtrado se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51-1,59 (m, 2 H) 1,89 - 1,96 (m, 2 H) 2,21 (t, J = 8,24 Hz, 2 H) 3,08 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 3,15 - 3,21 (m, 2 H) 3,27 - 3,31 (m, 2 H) 3,87 - 3,93 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 7,11-7,16 (m, 2 H) 7,35 (td, J = 6,46, 2,29 Hz, 2 H) 7,78 - 7,85 (m, 4 H) 8,15 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H); EN⁺EM: 612 (M+H⁺).

Ejemplo 413: *N*-{2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-({[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]amino}carbonil)-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}-*N'*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-benzenodicarboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona (0,0078 g, 0,03 mmol, 50% P/P en IPA) durante 30 min a 150 °C. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min a 150 °C después de la adición de 0,6 equivalentes más (0,015 ml) de la amina, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NaHSO₄ 1 N. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo del filtrado se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,16 - 3,22 (m, 6 H) 3,26 - 3,38 (m, 11 H) 3,49 (dc, J = 12,61, 6,42 Hz, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 4,38 (t, J = 6,41 Hz, 2 H) 6,29 (s, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 7,09 (t, J = 8,88 Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,41-7,47 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,35 - 8,40 (m, 1 H) 8,43 - 8,47 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H); EN⁺EM: 728 (M+H⁺).

Ejemplo 414: 1-(2-Amino-2-oxoetil)-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 162 usando etanolamina para dar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ 10,30 (1H, m), 8,49 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,10 (2H, m), 4,92 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,52 (2H, m), 3,39 (2H, m); HRMS calc. para C₂₀H₁₉FN₄O₅+H⁺: 415,1418. Encontrado: 415,1416.

Ejemplo 415: 1-(2-Aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona (0,0078 g, 0,03 mmol, 50% P/P en IPA) durante 30 min a 150 °C. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min a 150 °C después de la adición de 0,6 equivalentes más (0,015 ml) de la amina, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NaHSO₄ 1 N. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo del filtrado se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 469 (M+H⁺).

Ejemplo 416: 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo- N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona (0,0078 g, 0,03 mmol, 50% P/P en IPA) durante 30 min a 150 °C. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min a 150 °C después de la adición de 0,6 equivalentes más (0,015 ml) de la amina, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NaHSO₄ 1 N. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo del filtrado se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 (s, 1 H) 3,38 - 3,51 (m, 4 H) 3,52 - 3,65 (m, 4 H) 4,00 (t, J = 6,67 Hz, 2 H) 4,04 - 4,10 (m, 2 H) 4,26 (s, 1 H) 4,46 (t, J = 6,74 Hz, 2 H) 6,91-7,04 (m, 2 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,70 - 7,78 (m, 3 H) 7,79 - 7,85 (m, 2 H) 8,51 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 10,24 (t, J = 6,04 Hz, 1 H); EN⁺EM: 599 (M+H⁺).

Ejemplo 417: N-{2-[7-[(4-fFluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-{{[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino}carbonil]-1,5-naftiridin-1(2H)-etil}-N'-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-benzenodicarboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,049 mmol) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,0085 ml, 0,061 mmol) durante 30 min a 150 °C. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min a 150 °C después de la adición de un equivalente adicional (0,0085 ml) de la amina, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NaHSO₄ 1 N. La suspensión resultante se filtró, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró al vacío. El residuo de filtrado se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,74 (ddd, J = 12,42, 6,11, 5,90 Hz, 2 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 1,99 - 2,12 (m, 4 H) 2,41 (td, J = 8,14, 2,25 Hz, 4 H) 3,21-3,32 (m, 2 H) 3,35 - 3,50 (m, 10 H) 3,61-3,73 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 4,48 (t, J = 6,74 Hz, 2 H) 6,91-7,01 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 2 H) 7,47 - 7,62 (m, 4 H) 7,71 (dd, J = 5,26, 3,44 Hz, 1 H) 7,77 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 10,31 (t, J = 5,76 Hz, 1 H); EN⁺EM: 754 (M+H⁺).

Ejemplo 418: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,1, 5,6 Hz, 2 H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 5,34 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,16 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 3,64 (dd, J = 11,4, 4,1 Hz, 1 H), 3,55 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1 H), 1,23 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₃N₅O₄F (M+H⁺)⁺ 452,1734, encontrado 452,1738.

Ejemplo 419: 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,252 g, 0,49 mmol) en EtOH (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 1-(tetrahidro-2-furanil)metanamina (0,252 ml, 2,44 mmol) durante 15 min a 150 °C en un recipiente para microondas. La reacción se transfirió a un tubo de ensayo, se diluyó con EtOH (30 ml) y se trató con hidrazina (0,4 ml, 13 mmol) a 50 °C durante una noche. Después haber enfriado la reacción a temperatura ambiente la suspensión resultante se diluyó con agua (120 ml) y se refrigeró durante una noche. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 2:1 de agua:EtOH y se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 - 1,61 (m, 1 H) 1,80 - 2,00 (m, 3 H) 2,78 (t, J = 6,46 Hz, 2 H) 3,25 - 3,41 (m, 1H) 3,49 - 3,59 (m, 1 H) 3,68 (t, J = 6,81 Hz, 1 H) 3,75 - 3,86 (m, 1 H) 3,95 - 4,05 (m, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 4,18 - 4,26 (m, 2 H) 7,14 (ddd, J = 8,95, 6,91, 1,82 Hz, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 8,15 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,44 - 10,53 (m, 1 H); EN⁺EM: 441 (M+H⁺).

Ejemplo 420: 1-(2-Aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,252 g, 0,49 mmol) en EtOH (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 3-(4-morfolinil)-1-propanamina (0,357 ml, 2,44 mmol) durante 15 min a 150 °C en un recipiente para microondas. La reacción se transfirió a un tubo de ensayo, se diluyó con EtOH (30 ml) y se trató con hidrazina (0,4 ml, 13 mmol) a 50 °C durante una noche. Después haber enfriado la reacción a temperatura ambiente la suspensión resultante se diluyó con agua (120 ml) y se refrigeró durante una noche. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 2:1 agua:EtOH y se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,68 - 1,76 (m, 2 H) 2,31-2,38 (m, 7 H) 2,78 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 3 H) 3,55 - 3,62 (m, 5 H) 4,16 (s, 2 H) 4,22 (t, J = 6,81 Hz, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,38

(ddd, J = 9,02, 5,79, 3,02 Hz, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 10,41 (d, J = 3,93 Hz, 1 H); EN⁺EM: 484 (M+H⁺).

Ejemplo 421: 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[(2-hidroxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,252 g, 0,49 mmol) en EtOH (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató 2-[(2-aminoetil)oxi]etanol (0,176 ml, 2,44 mmol) durante 15 min a 150 °C en un recipiente para microondas. La mezcla se transfirió a un tubo de ensayo, se diluyó con EtOH (30 ml) y se trató con hidrazina (0,4 ml, 13 mmol) a 50 °C durante una noche. Después haber enfriado la reacción a temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con agua (120 ml) y se refrigeró durante una noche. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 2:1 de agua:EtOH y se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 1 H) 2,79 (t, J = 6,81 Hz, 2 H) 3,45 - 3,61 (m, 8 H) 4,12 - 4,17 (m, 2 H) 4,22 (t, J = 6,74 Hz, 2 H) 4,62 (s, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 8,07 - 8,16 (m, 1 H) 8,46 - 8,54 (m, 1 H) 10,44 (t, J = 5,19 Hz, 1 H); EN⁺EM: 445 (M+H⁺).

Ejemplo 422: 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,252 g, 0,49 mmol) en EtOH (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno se trató con 2-(4-morfolinil)etanamina (0,321 ml, 2,44 mmol) durante 30 min a 150 °C en un recipiente para microondas. La reacción se sometió adicionalmente a microondas durante 30 min más a 150 °C después de la adición de otro equivalente (0,064 ml) de la amina. La reacción se transfirió a un tubo de ensayo, se diluyó con EtOH (30 ml) y se trató con hidrazina (0,4 ml, 13 mmol) a 50 °C durante una noche. Después haber enfriado la reacción a temperatura ambiente la suspensión resultante se diluyó con agua (120 ml) y se refrigeró durante una noche. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 2:1 de agua:EtOH y se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 1 H) 2,39 - 2,46 (m, 5 H) 2,70 - 2,81 (m, 2 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,57 - 3,61 (m, 6 H) 4,16 (s, 2 H) 4,18 - 4,26 (m, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 8,13 - 8,15 (m, 1 H) 8,50 - 8,51 (m, 1 H) 10,36 - 10,43 (m, 1 H); EN⁺EM: 470 (M+H⁺).

Ejemplo 423: 1-(3-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,03 (s a, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,01-6,91 (m, 6 H), 6,67 (s, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H); EM m/z 466 (M+1).

Ejemplo 424: 1-[3-(2,5-Dioxo-1-pirrolidinil)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

1-(3-Cloropropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. A una solución de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (40 mg, 0,117 mmol) en N,N-dimetilformamida se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (234 µl, 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,234 mmol). Se añadió gota a gota 1-cloro-3-yodopropano (50 µl, 0,468 mmol) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N frío y se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionaron 1-(3-cloropropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,50 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,27 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM m/z 417 (M-H)⁻.

1-[3-(2,5-Dioxo-1-pirrolidinil)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. A una solución de 1-(3-cloropropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (24 mg, 0,057 mmol) en N,N-dimetilformamida (700 µl) se le añadieron succinimida (23 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico (32 mg, 0,23 mmol) y yoduro potásico (38 mg, 0,23 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 N frío y se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionaron 1-[3-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,50 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,17-4,12 (m, 4 H), 3,58 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,71 (s, 4 H), 1,90 (m, 2 H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM m/z 504 (M+Na)⁺.

1-[3-(2,5-Dioxo-1-pirrolidinil)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de 1-[3-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-

hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,18-4,12 (m, 4 H), 3,64 (m, 2 H), 3,61-3,57 (m, 4 H), 3,42 (s, 3 H), 2,73 (s, 4 H), 1,91 (m, 2 H); HRMS C₂₆H₂₇FN₄O₆ (M+H)⁺ calc. 511,1915, encontrado 511,1988.

Ejemplo 425: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-metil(metilsulfonil)amino}etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y N-(2-aminoetil)-N-metilmetanosulfonamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2 y usando N,N-dimetilformamida como disolvente de reacción. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,93 (1H, s a), 10,91 (1H, s a), 9,99 (1H, s a), 8,10 (1H, s a), 7,35-7,25 (3H, m), 7,18-7,08 (2H, m), 3,98 (2H, s a), 3,46 (2H, s a), 3,21 (2H, s a), 2,85 (3H, s), 2,81 (3H, s); HRMS calc. para C₂₀H₂₁FN₄O₅S+H⁺: 449,1295. Encontrado 449,1292.

Ejemplo 426: 1-(2-[(Dimetilamino)carbonil]amino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,057 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de N,N-dimetilcarbonilo (0,0055 ml, 0,06 mmol) a 40 °C. Después de 2 h ½ la reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 - 1,34 (m, 1 H) 1,48 - 1,67 (m, 1 H) 1,67 - 2,12 (m, 3 H) 2,70 (s, 6 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 3,57 (d, J = 18,81 Hz, 1 H) 3,63 - 3,71 (m, 1 H) 3,78 - 3,85 (m, 1 H) 4,00 (d, J = 1,97 Hz, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 4,26 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 6,52 - 6,57 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 8,70 Hz, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H); EN⁺EM: 512 (M+H).

Ejemplo 427: 1-(2-[(dimetilamino)carbonil]amino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[(2-hidroxi)etil]oxi}etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[(2-hidroxi)etil]oxi}etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,057 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de N,N-dimetilcarbonilo (0,0055 ml, 0,06 mmol) a 40 °C. Después de 2 ½ h la reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,73 (s, 1 H) 2,70 (s, 6 H) 3,24 - 3,30 (m, 3 H) 3,46 - 3,62 (m, 7 H) 4,12 (s, 2 H) 4,25 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 4,62 (t, J = 5,19 Hz, 1 H) 6,56 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,53 (d, J = 1,69 Hz, 1 H) 10,41 (t, J = 5,26 Hz, 1 H); EN⁺EM: 516 (M+H).

Ejemplo 428: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando (S)-(+)-1-amino-2-propanol para dar un sólido de color beige: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,32 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,22 (2H, m), 6,98 (2H, m), 4,31 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,07 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,31-3,49 (5H, m), 3,13 (2H, a), 2,32 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,27 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2046.

Ejemplo 429: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2R)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando (R)-(-)-1-amino-2-propanol para dar un sólido de color beige: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,32 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,22 (2H, m), 6,98 (2H, m), 4,63 (2H, a), 4,31 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,08 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,30-3,49 (5H, m), 2,34 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,27 (3H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2038.

Ejemplo 430: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxoN-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,057 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con anhídrido acético (0,06 ml, 0,63 mmol) a 40 °C. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (ddd, J = 15,28, 11,80, 7,14 Hz, 1 H) 1,67 (s, 3 H) 1,79 - 1,89 (m, 2 H) 1,90 - 2,00 (m, 1 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,33 - 3,40 (m, 1 H) 3,56 (ddd, J = 13,91, 5,95, 4,30 Hz, 1 H) 3,64-3,71 (m, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 3,96 - 4,04 (m, 1 H) 4,15 (s, 2 H) 4,27 (t, J = 6,77 Hz, 2 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 8,03 (t, J = 5,85 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 1,46 Hz, 1

H) 8,56 (d, J = 1,46 Hz, 1 H) 10,42 (t, J = 5,58 Hz, 1 H); EN⁺EM: 483 (M+H⁺).

Ejemplo 431: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(3-metoxipropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando 3-metoxipropilamina para dar un cristal: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,15 (1H, m), 8,58 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,21 (2H, m), 6,98 (2H, m), 6,19 (1H, a), 4,34 (2H, m), 4,13 (2H, s), 3,43-3,55 (8H, m), 3,36 (3H, s), 2,37 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,90 (2H, m); HRMS calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅+H⁺: 497,2200. Encontrado: 497,2197.

Ejemplo 432: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hlpropil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,24 (a, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2 H), 6,76 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,17 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,77 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); HRMS m/z calc. para C₂₃H₂₃N₅O₄F (M+H)⁺ 452,1734, encontrado 452,1728.

Ejemplo 433: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal formiato. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (a, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2 H), 6,79 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 1,25 (s, 6 H); HRMS m/z calc. para C₂₄H₂₅N₅O₄F (M+H)⁺ 466,1891, encontrado 466,1884.

Ejemplo 434: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 9 usando 3-amino-1-propanol para dar un aceite viscoso: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,22 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,22 (2H, m), 6,99 (2H, m), 5,03 (2H, a), 4,34 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,72 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,46 (4H, m), 2,39 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,84 (2H, m); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2047.

Ejemplo 435: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (m, 1 H), 8,51 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); HRMS m/z calc. para C₂₃H₂₀N₄O₃F (M+H)⁺ 419,1519, encontrado 419,1524.

Ejemplo 436: 1-(2-Amino-2-oxoetil)-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 162 usando (S)-(+)-1-amino-2-propanol para dar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,29 (1H, m), 8,52 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,11 (2H, m), 4,95 (1H, m), 4,83 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,78 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,18 (1H, m), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₁H₂₁FN₄O₅+H⁺: 429,1574. Encontrado: 429,1580.

Ejemplo 437: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

45 Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,0053 ml, 0,068 mmol) a 40 °C durante 1 h, después 3 h ½ a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O: MeOH, se filtró, se lavó con 2:1 de Et₂O:MeOH, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 (s, 1 H) 1,99 (s a, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 3,07 (d, J = 12,07 Hz, 2 H) 3,12 - 3,28 (m, 4 H) 3,39 - 3,51 (m, 4 H) 3,59 - 3,72 (m, 2 H) 3,92 - 4,04 (m, 1 H) 4,15 (s, 2 H) 4,35 (t, J = 7,23 Hz, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,29 (t, J = 6,60 Hz, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 9,80 (s a, 1 H) 10,31 (t, J = 5,83 Hz, 1 H); EN⁺EM: 562 (M+H⁺).

Ejemplo 438: {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(H₂-(4-morfolinil)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}carbamato de metilo

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloroformiato de metilo (0,0087 ml, 0,11 mmol) a 40 °C durante 1 h, después 3 h ½ a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O:MeOH, se filtró, se lavó con 2:1 Et₂O:MeO y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (s, 1 H) 3,06 - 3,20 (m, 2 H) 3,25 - 3,32 (m, 2 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,55 (d, J = 10,95 Hz, 2 H) 3,69 (t, J = 12,21 Hz, 2 H) 3,78 (d, J = 6,74 Hz, 2 H) 4,00 (d, J = 12,35 Hz, 2 H) 4,15 (s, 2 H) 4,31 (t, J = 5,76 Hz, 2 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 2H) 8,16(s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,91 (s a, 1 H) 10,39 (t, J = 6,60 Hz, 1 H); EN⁺EM: 528 (M+H⁺).

Ejemplo 439: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,0053 ml, 0,068 mmol) a 40 °C durante 1 h, después 3 h ½ a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O: MeOH, se filtró, se lavó con 2:1 de Et₂O:MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 - 2,46 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 3,06 - 3,20 (m, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 3,52 - 3,68 (m, 4 H) 3,72 - 3,83 (m, 2 H) 3,97 - 4,02 (m, 1 H) 4,15 (d, J = 0,56 Hz, 2 H) 4,30 - 4,41 (m, 2 H) 7,13 (t, J = 8,98 Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,41 (dd, J = 8,84, 5,62 Hz, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,83 (s a, 1 H) 10,32 - 10,41 (m, 1 H); EN⁺EM: 548 (M+H⁺).

Ejemplo 440: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de 4-morfolinacarbonilo (0,008 ml, 0,068 mmol) a 40 °C durante 1 h, después 3 h ½ a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O: MeOH, se filtró, se lavó con 2:1 de Et₂O:MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (s, 1 H) 3,10 (s, 2 H) 3,13 - 3,22 (m, 8 H) 3,27 - 3,33 (m, 1 H) 3,42 - 3,50 (m, 4 H) 3,55 (d, J = 10,67 Hz, 2 H) 3,63 - 3,73 (m, 2 H) 3,78 (d, J = 4,49 Hz, 1 H) 3,93 - 4,05 (m, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 4,30 (t, J = 6,67 Hz, 2 H) 7,11-7,19 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,57 (d, J = 1,12 Hz, 1 H) 9,88 (s a, 1 H) 10,38 - 10,48 (m, 1 H); EN⁺EM: 583 (M+H⁺).

Ejemplo 441: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-{2-[(2-hidrometil)oxi]etil}-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-{2-[(2-hidroxiethyl)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,0053 ml, 0,068 mmol) a 40 °C durante 1 h, después 3 h ½ a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O:MeOH, se filtró, se lavó con 2:1 de Et₂O:MeOH. Un segundo cultivo se obtuvo por filtración del filtrado, se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,90 (s, 3 H) 3,19 - 3,30 (m, 2 H) 3,46 - 3,61 (m, 8 H) 4,14 (s, 2 H) 4,34 (t, J = 6,53 Hz, 2 H) 4,60 - 4,64 (m, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 8,11 (d, J = 0,84 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 1,54 Hz, 1 H) 10,35 (t, J = 5,48 Hz, 1 H) 17,12 (s, 1 H); EN⁺EM: 523 (M+H⁺).

Ejemplo 442: {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}carbamato de metilo

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloroformiato de metilo (0,0087 ml, 0,11 mmol) a 40 °C durante 1 h, después 3 h ½ a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O:MeOH, se filtró, se lavó con 2:1 de Et₂O:MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 - 1,76 (m, 1 H) 1,99 (s, 2 H) 2,99 - 3,12 (m, 2 H) 3,17 (s, 2 H) 3,29 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 7 H) 3,66 (t, J = 12,42 Hz, 2 H) 3,97 (d, J = 11,23 Hz, 2 H) 4,15 (s, 2 H) 4,30 (t, J = 5,90 Hz, 2 H) 7,15 (ddd, J = 8,91, 6,74, 2,18 Hz, 2 H) 7,30 (t, J = 5,97 Hz, 1 H) 7,40 (td, J = 5,86, 2,18 Hz, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,54 (d, J = 0,98 Hz, 1 H) 10,34 (t, J = 5,97 Hz, 1 H); EN⁺EM: 542 (M+H⁺).

Ejemplo 443: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-*N*-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,0053 ml, 0,068 mmol) a 40 °C durante 1 h,

después 3 h ½ a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O: MeOH, se filtró, se lavó con 2:1 de Et₂O:MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,67 (m, 1 H) 1,80 - 1,89 (m, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 1 H) 3,53 - 3,61 (m, 1 H) 3,64 - 3,71 (m, 1 H) 3,77 - 3,87 (m, 1 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 4,14 (s, 2 H) 4,35 (t, J = 6,18 Hz, 2 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,26 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,14, 5,48 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,39 (t, J = 5,97 Hz, 1 H) 17,10 (s, 1 H); EN⁺EM: 519 (M+H⁺).

Ejemplo 444: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,052 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se trató con cloroformiato de metilo (0,008 ml, 0,07 mmol) a 40 °C durante 1 h, después 3 h ½ a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O:MeOH y se concentró de nuevo al vacío, antes de triturar de nuevo con EtOAc. La suspensión resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 - 1,29 (m, 2 H) 1,99 - 2,05 (m, 1 H) 3,04 - 3,08 (m, 2 H) 3,10 - 3,19 (m, 7 H) 3,42 (s, 2 H) 3,44 - 3,49 (m, 6 H) 3,70 (t, J = 11,81 Hz, 2 H) 3,96 (d, J = 13,19 Hz, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 4,29 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 6,81 (t, J = 4,67 Hz, 1 H) 7,14 (t, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,42 (dd, J = 8,70, 5,59 Hz, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,55 (d, J = 1,28 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 10,37 (t, J = 6,50 Hz, 1 H); EN⁺EM: 597 (M+H⁺).

Ejemplo 445: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-N-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 391 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 554 (M+H⁺).

Ejemplo 446: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en Ejemplo 391 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 526 (M+H⁺).

Ejemplo 447: 1-(2-[(Dimetilamino)carbonil]amino)etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,057 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de N,N-dimetilcarbonilo (0,0055 ml, 0,06 mmol) a 40 °C. Después de 2 ½ h la reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N. La mezcla se extrajo 3 x con EtOAc y los extractos orgánicos se concentraron. Después, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso), después los extractos orgánicos se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,79 (m, 2 H) 1,76 - 1,93 (m, 1 H) 2,35 (t, J = 6,18 Hz, 6 H) 2,70 (s, 6 H) 3,19 - 3,31 (m, 2 H) 3,40 - 3,48 (m, 2 H) 3,53 - 3,63 (m, 4 H) 4,11 (s, 2 H) 4,25 (s, 2 H) 6,54 - 6,59 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 8,17 - 8,39 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H); EN⁺EM: 555 (M+H⁺).

Ejemplo 448: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-[(tetrahydro-2-furanilmetil)amino]carbonil]-1,5-naftiridin-1(2H)-il}etil}carbamato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 391 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 499 (M+H⁺).

Ejemplo 449: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 391 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,68 (s, 3 H) 2,36 (s, 1 H) 2,40 - 2,54 (m, 6 H) 3,29 (s, 1 H) 3,50 (c, J = 6,13 Hz, 2 H) 3,61 (s, 4 H) 4,14 (s, 2 H) 4,27 (t, J = 6,39 Hz, 2 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 8,04 (t, J = 6,25 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 1,12 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,37 (t, J = 5,69 Hz, 1 H) 17,21 (s, 1 H); EN⁺EM: 512 (M+H⁺).

Ejemplo 450: 1-(2-[(Dimetilamino)carbonil]amino)etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,057 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de *N,N*-dimetilcarbonilo (0,0055 ml, 0,06 mmol) a 40 °C. Después de 2 ½ h la reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con EtOAc y agua, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 (s, 1 H) 2,39 - 2,47 (m, 4 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 2,71 (s, 6 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H) 3,44 - 3,55 (m, 2 H) 3,56 - 3,62 (m, 4 H) 4,12 (s, 2 H) 4,25 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 6,57 (t, J = 5,55 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 7,41 (dd, J = 8,70, 5,62 Hz, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,40 (t, J = 5,90 Hz, 1 H); EN⁺EM: 541 (M+H⁺).

Ejemplo 451: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 4,96 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₂₄N₄O₄F (M+H)⁺ 463,1782, encontrado 463,1786.

Ejemplo 452: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152 usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,56 (s, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,55-3,47 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₂₄N₄O₄F (M+H)⁺ 463,1782, encontrado 463,1775.

Ejemplo 453: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 4,91 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,77 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₂₄N₄O₄F (M+H)⁺ 463,1782, encontrado 463,1784.

Ejemplo 454: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,98 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 1,44 (s, 6 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₆H₂₆N₄O₄F (M+H)⁺ 477,1938, encontrado 477,1939.

Ejemplo 455: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[(2-hidroxi)etil]oxi}etil-1-{2-[(4-morfolinil)carbonil]amino}etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[(2-hidroxi)etil]oxi}etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,057 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de *N,N*-dimetilcarbonilo (0,06 ml, 0,63 mmol) a 40 °C. Después de 2 ½ h la reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N. La mezcla se extrajo 3 x con EtOAc y los extractos orgánicos se concentraron. Después, el residuo se purificó sobre gel de sílice por TLC prep. (9:1 de CH₂Cl₂:MeOH). Se recogieron bandas puras para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,17 (d, J = 5,31 Hz, 6 H) 3,43 - 3,50 (m, 4 H) 3,54 (dt, J = 14,83, 5,22 Hz, 4 H) 3,60 (c, J = 5,25 Hz, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,24 - 4,33 (m, 2 H) 4,62 (t, J = 4,85 Hz, 2 H) 6,79 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 7,14 (t, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,42 (dd, J = 8,61, 5,86 Hz, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,48 - 8,60 (m, 1 H) 10,28 - 10,48 (m, 1 H); EN⁺EM: 558 (M+H⁺).

Ejemplo 456: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[(2-hidroxiethyl)oxi]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[(2-hidroxiethyl)oxi]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,057 mmol) y diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de *N,N*-dimetilcarbonilo (0,06 ml, 0,63 mmol) a 40 °C. Después de 2 ½ h la reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con NaHSO₄ 1 N. La mezcla se extrajo 3 x con EtOAc y los extractos orgánicos se concentraron. Después, el residuo se purificó sobre gel de sílice por TLC prep. (9:1 de CH₂Cl₂:MeOH). Se recogieron bandas puras para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,98 (s, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 3,68 (d, J = 4,76 Hz, 2 H) 3,71 (s, 4 H) 3,77 - 3,88 (m, 2 H) 4,17 (s, 2 H) 4,36 (t, J = 7,23 Hz, 2 H) 5,31 (s, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 7,02 (t, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,22 - 7,25 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H); EN⁺EM: 487 (M+H⁺).

Ejemplo 457: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]carbonil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

(2-Oxo-1-pirrolidinil)acetaldehído. Una mezcla de N-(2-Hidroxiethyl)-2-pirrolidona (5,00 g, 38,8 mmol) y triacetoxiperyodanano (24,6 g, 58,0 mmol) en CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 64 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se trituró con Et₂O. Después de la filtración de los sólidos, el licor madre se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite en bruto: RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,60 (1H, s), 4,16 (2H, s), 3,46 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (2H, t, J = 8 Hz), 2,11 (2H, m).

5-(4-Fluorobencil)-3-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de etilo. (2-Oxopirrolidin-1-il)acetaldehído (2,00 g, 15,7 mmol) y 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo (2,00 g, 7,32 mmol) se combinaron en 1:1 de dicloroetano/ácido acético (10 ml) y se enfriaron en una atmósfera de nitrógeno a 0-5 °C. Se añadió trisacetoxiborohidruro sódico (3,10 g, 14,6 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min. Se prepararon dos porciones adicionales de aldehído (1,0 g, 7,8 mmol) más triacetoxiborohidruro sódico (1,65 g, 7,8 mmol) separadas en incrementos de 15 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con K₂CO₃ acuoso (5% p/v). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-3% en EtOAc para proporcionar un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,83 (1H, t a, J ~ 6 Hz), 7,15 (2H, dd, J ~ 9, 6 Hz), 6,98 (2H, t, J ~ 9 Hz), 6,92 (1H, s), 4,42 (2H, c, J = 7 Hz), 3,92 (2H, s), 3,49 (2H, m), 3,41 (2H, t, J = 7 Hz), 3,35 (2H, c, J = 6 Hz), 2,36 (2H, t, J = 8 Hz), 1,99 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 386 (M+H⁺).

3-[[3-(Etiloxi)-3-oxopropanoil][2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Una solución de 5-(4-fluorobencil)-3-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]piridin-2-carboxilato de etilo (2,445 g, 6,34 mmol) y cloruro de etil malonilo (1,25 ml, 9,5 mmol) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 1 hora. Se añadió más cantidad de cloruro de etil malonilo cloruro (0,25 ml, 1,9 mmol) y la reacción se mantuvo a reflujo durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ y se trató con NaHCO₃ acuoso saturado. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporó al vacío y se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3% en CH₂Cl₂ para proporcionar un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (1H, d, J = 2 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2 Hz), 7,23 (2H, dd, J = 6, 8 Hz), 7,00 (2H, t, J = 8 Hz), 4,66-4,76 (1H, m), 4,41 (2H, c, J = 7 Hz), 3,98-4,08 (4H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,02 (2H, dd, J = 16, 32 Hz), 2,86-2,96 (2H, m), 2,30-2,48 (2H, m), 1,92-2,11 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,17 (3H, t, J = Hz); EN⁺EM: 500 (M+H⁺).

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Una solución de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil][2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (1,80 g, 3,98 mmol) en etanol (20 ml) se trató con DBU (1,53 ml, 10,3 mmol). Después de agitar en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (7,8 ml) y se evaporó al vacío. La trituración con agua y la filtración proporcionaron el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,11 (1H, s), 7,26 (2H, m), 7,00 (2H, ddd, J ~ 9, 9, 2 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 4,33 (2H, t a, J ~ 7 Hz), 4,14 (2H, s), 3,52-3,44 (4H, m), 2,35 (2H, t, J = 8 Hz), 2,00 (2H, m), 1,48 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 476 (M+Na⁺).

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Una mezcla de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1,13 g, 2,50 mmol) y 2-metoxietilamina (1,1 ml, 12,5 mmol) en isopropanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la suspensión resultante se diluyó con isopropanol (10 ml) y se filtró. El precipitado se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHSO₄ 1 N. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. El isopropanol se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHSO₄ 1 N. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar un cultivo adicional del producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,27 (1H, m a), 8,55 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,24 (2H, m), 6,99 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,35 (2H, t, J = 7 Hz), 4,14 (2H, s),

3,65 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44 (2H, m), 3,42 (3H, s), 2,31 (2H, t, J = 8 Hz), 1,97 (2H, m); EN⁺EM: 483 (M+H⁺).

7-[(4-Fluorofenil)metil]-3-([2-(metiloxi)etil]amino)carbonil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico. Una solución de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (693 mg, 1,436 mmol) en etanol (20 ml) se trató con NaOH 1,009 M (1,423 ml, 1,436 mmol). La solución se evaporó al vacío, se trituró con Et₂O, se filtró y secó a alto vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,65 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,35 (2H, dd, J = 5, 9 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,16 (2H, t, J = 9 Hz), 4,02 (2H, s), 3,24-3,39 (8H, m), 3,25 (3H, s), 2,05 (2H, t, J = 9 Hz), 1,69-1,79 (2H, m); ES-EM: 483 (M-H⁺).

10 Ejemplo 458: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[4-fluorofenil]metil]-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil) metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 336 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 545 (M+H⁺).

15 Ejemplo 459: 1-(2-aminoetil)-7-[4-fluorofenil]metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 348 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 415 (M+H⁺).

20 Ejemplo 460: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metil-etil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil) metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 336 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 587 (M+H⁺).

25 Ejemplo 461: 1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[4-fluorofenil]metil]-4-hidroxi-N-{2-[(1-metil-etil)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil) metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 336 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 573 (M+H⁺).

30 Ejemplo 462: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.

El compuesto en ejemplo 237 se trató de una manera similar al ejemplo 166 para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,34 (1H, m), 8,15 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,92 (2H, s), 3,98 (2H, s), 3,07 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,70 (3H, d, J = 5 Hz).

35 Ejemplo 463: 1-{2-[Acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-[acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y metilamina en etanol usando procedimientos similares al Ejemplo 574: etapa 2, para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_e, a 90 °C) δ ppm 1,80 - 1,87 (m, 3 H) 2,95 (d, J = 4,94 Hz, 6 H) 3,53 (t, J = 6,79 Hz, 2 H) 4,18 (s, 2 H) 4,36 (s, 2 H) 7,12 (t, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,35 - 7,40 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 17,05 (s a, 1 H); EN⁺EM: 427 (M+H⁺).

Ejemplo 464: 1-(2-Aminoetil)-7-[4-fluorofenil]metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil) metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 388 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 443 (M+H⁺).

Ejemplo 465: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 1-4, usando metilamina en la Etapa 2 y posterior formación de la carboxamida con 2-metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, usando N,N-dimetilformamida como disolvente de reacción. El producto se obtuvo en forma de un sólido

de color blanquecino: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,61 (1H, s a), 8,21 (1H, s), 7,85-7,80 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,29-7,25 (2H, m), 7,12-7,08 (2H, m), 4,67 (2H, s), 4,00 (2H, s), 3,38 (3H, s), 3,31 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,52 (3H, d, $J = 4,5$ Hz); HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5 + \text{H}^+$: 443,1731. Encontrado 443,1729.

Ejemplo 466: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 10,17 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,14 (dd, $J = 8,5, 5,3$ Hz, 2 H), 6,95 (t, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,59 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 1,74-1,58 (m, 4 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 480,2047, encontrado 480,2040.

Ejemplo 467: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,27 (dd, $J = 8,5, 5,6$ Hz, 2 H), 7,08 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,53-3,46 (m, 4 H), 3,26 (s, 3 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 466,1891, encontrado 466,1885.

Ejemplo 468: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una sal formiato. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 / CD_3OD) δ 8,50 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,27 (dd, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 2 H), 7,06 (t, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,52 (t, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 3,40 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 452,1734, encontrado 452,1727.

Ejemplo 469: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,28 (dd, $J = 8,6, 5,7$ Hz, 2 H), 7,08 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 3 H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 422,1628, encontrado 422,1622.

Ejemplo 470: N-Ciclobutil-1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1-3: Síntesis de 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de N-[2-[(etiloxi)carbonil]-5-[(4-fluorofenil)metil]-3-piridinil]glicina y ciclopropilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 2-4. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,47 (1H, s), 8,26 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,31 (2H, dd, $J = 8,4, 6$ Hz), 7,11 (2H, t, $J \sim 9$ Hz), 4,73 (2H, s), 4,22 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,11 (2H, s), 2,56 (1H, m), 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 0,59 (2H, m), 0,35 (2H, m); EN^+EM : 440 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Etapas 4: Síntesis de N-ciclobutil-1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y ciclobutilamina por procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245. El material en bruto se trituró con una mezcla de MeOH y HCl 1 N para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,30 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,54 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,32 (2H, dd, $J = 8,4, 5,7$ Hz), 7,11 (2H, t, $J \sim 9$ Hz), 4,80 (2H, s), 4,40 (1H, m, $J = 8$ Hz), 4,11 (2H, s), 2,56 (1H, m), 2,29 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,71 (2H, m), 0,59 (2H, m), 0,36 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4 + \text{H}^+$: 465,1938. Encontrado: 465,1934.

Ejemplo 471: 1-[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamina, por procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245. El material en bruto se trituró con una mezcla de MeOH y HCl 1 N para proporcionar el producto, en

forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,22 (1H, a), 8,54 (1H, s a), 8,24 (1H, s a), 7,74 (1H, s a), 7,32 (2H, m), 7,11 (2H, m), 4,80 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,51 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,56 (1H, m), 0,59 (2H, m), 0,34 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5 + \text{H}^+$: 469,1887. Encontrado: 469,1882.

Ejemplo 472: 1-[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245. El material en bruto se trituró con una mezcla de MeOH y HCl 1 N para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,25 (1H, t, J = 5 Hz), 8,54 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 4 Hz), 7,74 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 8,5, 5,7 Hz), 7,11 (2H, t, J ~ 9 Hz), 4,92 (1H, m a), 4,80 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,54 (2H, t, J = 5 Hz), 3,42 (2H, c, J ~ 5 Hz), 2,57 (1H, m), 0,59 (2H, m), 0,35 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5 + \text{H}^+$: 455,1731. Encontrado: 455,1728.

Ejemplo 473: 1-[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y metilamina metanólica, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245. El material en bruto se trituró con una mezcla de MeOH y HCl 1 N para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,99 (1H, d, J = 5 Hz), 8,53 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 4 Hz), 7,74 (1H, s), 7,32 (2H, dd, J = 8,6, 5,7 Hz), 7,11 (2H, t, J ~ 9 Hz), 4,79 (2H, s), 4,13 (2H, s), 2,88 (3H, d, J = 5 Hz), 2,57 (1H, m), 0,59 (2H, m), 0,34 (2H, m); HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4 + \text{H}^+$: 425,1625. Encontrado: 425,1623.

Ejemplo 474: 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.

Se suspendió 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (311 mg, 0,690 mmol) descrita en el ejemplo 200, en etanol (10 ml), se añadió hidróxido sódico 1 N (0,68 ml) y la suspensión de color blanco resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter dietílico (50 ml) y el sólido se recogió por filtración al vacío para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato de etilo (300 mg, rendimiento del 92%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,53 (s a, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,19 (m, 2 H), 7,11 (m, 2 H), 7,03 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 4,71 (s a, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 3,26 (m, 2 H); EM m/z 452 (M+1).

Ejemplo 475: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo-2-aminoetanol (1:1)

Etapas 1: Síntesis de (2-hidroxietil)metilcarbamato de fenilmetilo

Una solución de 2-metilaminoetanol (24,59 g, 327 mmol) y trietilamina (64 ml, 459 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató con clorurocarbonato de fenilmetilo (50 ml, 350 mmol) durante 1 h ½. Se dejó calentar a temperatura ambiente después se completó la adición y se agitó durante 2 h más. Se vertió la reacción en un embudo de decantación y se repartió entre HCl 1 N (200 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml). Se extrajo de nuevo el extracto acuoso con CH_2Cl_2 (200 ml), se lavaron los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el material deseado en forma de un aceite viscoso transparente: RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,34 (s, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 3,47 (t, J = 5,26 Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 5 H); EN $^+$ EM: 232 (M+Na $^+$).

Etapas 2: Síntesis de metil(2-oxoetil)carbamato de fenilmetilo

Una solución de (2-hidroxietil)metilcarbamato de fenilmetilo (2,02 g, 9,64 mmol) y reactivo de Dess Martin (6,36 g, 15,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se combinaron en una atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavaron los extractos orgánicos con Na_2CO_3 2 M (ac.), NaHCO_3 saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente entre MeOH al 0 y al 10% en CH_2Cl_2 durante 20 minutos para proporcionar el material deseado, después de combinar y de concentrar las fracciones puras al vacío, en forma de un aceite de color amarillo viscoso: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,03 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 4,06 (s, 1 H) 4,13 (s, 1 H) 5,12 - 5,21 (m, 2 H) 7,29 - 7,40 (m, 5 H) 9,63 (d, J = 16,28 Hz, 1 H); EN $^+$ EM: 230 (M+Na $^+$).

Etapas 3: Síntesis de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-(metil {(fenilmetil)oxi}carbonil)amino)etil]amino}-2-piridincarboxilato de etilo

Una solución de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo (1,78 g, 6,5 mmol) y metil(2-oxoetil)carbamato de fenilmetilo (2,58 g, 12,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en ácido acético glacial (300 ml) se trató con

triacetoxiborohidruro sódico (2,56 g, 12,1 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la reacción al vacío, después se redisolvió en ácido acético glacial (100 ml) y se trató con 1 g de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 98:2-95:5 de CH₂Cl₂:EtOAc para proporcionar un aceite viscoso y transparente. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con K₂CO₃ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 2,87 (d, J = 5,90 Hz, 3 H) 3,34 - 3,51 (m, 4 H) 3,89 (d, J = 20,22 Hz, 2 H) 4,24 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 5,02 (d, J = 23,16 Hz, 2 H) 7,09 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,18 - 7,39 (m, 7 H) 7,66 (d, J = 16,00 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H); EN⁺EM: 466 (M+H⁺).

10 Etapa 4: Síntesis de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil][2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo

Una solución de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo (1,62 g, 3,5 mmol) y cloruro de etil malonilo (1,24 ml, 8,7 mmol) en DCE (50 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 2 h. Se añadieron 0,5 ml más del cloruro de etil malonilo y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo ½ h más. La mezcla se enfrió, se trató con EtOH (25 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente entre EtOAc al 0 y 100% en CH₂Cl₂ para proporcionar, después de combinación y de concentración al vacío de las fracciones puras, el producto en forma de un aceite viscoso de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 90 °C) δ ppm 1,11 (t, J = 6,77 Hz, 2 H) 1,28 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,34 - 3,43 (m, 2 H) 3,96 (d, J = 5,85 Hz, 2 H) 4,02 - 4,07 (m, 4 H) 4,27 - 4,35 (m, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 7,08 (t, J = 8,87 Hz, 2 H) 7,23 - 7,34 (m, 7 H) 7,70 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H); EN⁺EM: 580 (M+H⁺).

Etapa 5: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Una solución de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil][2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (1,32 g, 2,3 mmol) en EtOH (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con DBU (0,54 ml, 3,55 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, la mezcla de reacción se trató con NaHSO₄ 1 N (3,6 ml). La suspensión resultante se diluyó con agua, se filtró, el sólido filtrado se lavó con 1:1 de agua:EtOH, y Et₂O, y se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (c, J = 6,96 Hz, 3 H) 2,84 (d, J = 15,02 Hz, 3 H) 3,42 - 3,50 (m, 1 H) 3,54 (t, J = 4,94 Hz, 1 H) 4,03 (s, 1 H) 4,14 (s, 1 H) 4,19 - 4,27 (m, 2 H) 4,32 - 4,38 (m, 2 H) 4,72 (s, 1 H) 4,93 (s, 1 H) 7,00 (d, J = 4,21 Hz, 1 H) 7,10 (t, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,19 - 7,30 (m, 4 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H); EN⁺EM: 534 (M+H⁺).

Etapa 6: Síntesis de 2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[[2-(hidroxietil)amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil]metilcarbamato de fenilmetilo - 2-aminoetanol (1:1)

Una solución de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,022 g, 0,041 mmol) en EtOH (3 ml, en una atmósfera de nitrógeno se trató con Etoxietilamina (0,012 ml, 0,20 mmol) durante 15 min a 150 °C en un recipiente para microondas, después a 150 °C durante 1 h más. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con EtOH y Et₂O, después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 90 °C) δ ppm 2,62 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 3,38 (t, J = 7,14 Hz, 2 H) 3,43 - 3,49 (m, 2 H) 3,55 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 4,07 - 4,15 (m, 3 H) 4,41 (t, J = 5,67 Hz, 3 H) 4,64 (s, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 7,08 (t, J = 8,97 Hz, 2 H) 7,16 (s, 2 H) 7,28 (d, J = 2,20 Hz, 2 H) 7,29 - 7,34 (m, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H); EN⁺EM: 549 (M+H⁺).

45 **Ejemplo 476: 1-{2-[[[Dimetilamino]carbonil](metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

Etapa 1: Síntesis de 1-{2-[[[dimetilamino]carbonil](metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Una solución de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,255 g, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se combinó con diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,4 mmol), cloruro de dimetilcarbámico (0,22 ml, 2,4 mmol) y Pd/C (0,030 g, 10% p/p). La suspensión resultante se lavó abundantemente con nitrógeno y se evacuó varias la carga con hidrógeno en una atmósfera globo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró al vacío. El residuo se lavó con 1:1 de EtOAc:Hexanos, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con agua y la suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (t, J = 7,05 Hz, 3 H) 2,59 (s, 6 H) 2,80 (s, 3 H) 3,26 - 3,30 (m, 2 H) 4,17 (s, 2 H) 4,23 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,32 (t, J = 6,21 Hz, 2 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 1,47 Hz, 1 H); EN⁺EM: 471 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntesis de 1-{2-[[[(dimetilamino)carbonil](metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y metilamina en etanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 574: etapa 2, para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 90 °C) δ ppm 2,61-2,64 (m, 6 H) 2,81 (s, 3 H) 3,35 (dd, J = 7,07, 6,52 Hz, 2 H) 3,48 (c, J = 5,53 Hz, 2 H) 3,61 (c, J = 5,31 Hz, 2 H) 4,18 (s, 2 H) 4,35 - 4,42 (m, 2 H) 4,64 (t, J = 4,67 Hz, 1 H) 7,12 (ddd, J = 8,99, 6,66, 2,20 Hz, 2 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H) 8,03 - 8,07 (m, 1 H) 8,54 (d, J = 1,65 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H); EN⁺EM: 486 (M+H⁺).

Ejemplo 477: 1-[3-(2,5-Dioxo-1-pirrolidinil)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[3-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,17-4,13 (m, 4 H), 3,85 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,56 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,72 (s, 4 H), 1,92 (m, 2 H); HRMS C₂₅H₂₅FN₄O₆ (M+H)⁺ calc. 497,1758, encontrado 497,1832.

Ejemplo 478: {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-[(propilamino)carbonil]-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - 1-propanamina (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 547 (M+H⁺).

Ejemplo 479: {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - metanamina (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 519 (M+H⁺).

Ejemplo 480: 1-Butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2R)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,075 mmol) y (2R)-1-amino-2-propanol (0,05 ml) se preparó 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2R)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 63%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,48 (s a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,19-7,15 (m, 2 H), 7,06-7,02 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,10-4,06 (m, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H), 1,34 (m, 2 H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,91 (m, 3 H); EM *m/z* 428 (M+1).

Ejemplo 481: 1-Butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,075 mmol) y (2S)-1-amino-2-propanol (0,05 ml) se preparó 1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 63%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,45 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 4,09-4,04 (m, 3 H), 3,59 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 1,49 (m, 2 H), 1,32 (m, 2 H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,89 (m, 3 H); EM *m/z* 428 (M+1).

Ejemplo 482: {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-metilpropil)amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: EN⁺EM: 561 (M+H⁺).

Ejemplo 483: {2-[3-[(etilamino)carbonil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - etanamina (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 533 (M+H⁺).

Ejemplo 484: N-[2-(acetilamino)etil]-1-butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,075 mmol) y N-(2-aminoetil)acetamida (27 mg, 0,264 mmol) se preparó N-[2-(acetilamino)etil]-1-butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 59%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,41 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 8,17-7,13 (m, 2 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 6,18 (s a, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,06 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,52 (m, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 0,90 (m, 3 H); EM *m/z* 455 (M+1).

Ejemplo 485: 1-Butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,075 mmol) y N-(2-aminoetil)-N-metilmefanosulfonamida (exceso) se preparó 1-butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (21 mg, rendimiento del 55%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,41 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 0,89 (m, 3 H); EM *m/z* 505 (M+1).

Ejemplo 486: 1-Butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,075 mmol) y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (0,05 ml) se preparó 1-butir-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (18 mg, rendimiento del 53%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,51 (s a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 1,51 (m, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 0,94 (s, 6 H), 0,90 (m, 3 H); EM *m/z* 456 (M+1).

Ejemplo 487: {2-[3-({[2-(Etiloxi)etil]amino}carbonil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: EN⁺EM: 577 (M+H⁺).

Ejemplo 488: {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[1-metil-2-(metiloxi)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: EN⁺EM: 577 (M+H⁺).

Ejemplo 489: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: EN⁺EM: 613 (M+H⁺).

Ejemplo 490: 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-({[3-(3-hidroxipropil)amino]carbonil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-1-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 245. El material resultante se trituró con agua, se cubrió con EtOH y se trató con 1 equivalente de una solución 1 N de NaOH. La concentración al vacío proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,53 (1H, a), 8,14 (1H, s), 7,25 (3H, m), 7,10 (2H, t, J = 9 Hz), 4,92 (2H, s), 4,49 (1H, a), 3,98 (2H, s), 3,43 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,07 (3H, s), 2,78 (3H, s), 1,58 (2H, m, J = 6 Hz); AP⁺EM: 457 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 491: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 152, usando exceso de amina y etanol como disolvente para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,19

(s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 6,82 (s, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,63 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{24}H_{25}N_5O_4F$ (M+H)⁺ 466,1897, encontrado 466,1896.

Ejemplo 492: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[2-(4-morfolinil)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil]metilcarbamato de fenilmetilo clorhidrato

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil {[fenilmetil]oxi}carbonil)amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 618 (M+H⁺).

Ejemplo 493: {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[3-(4-morfolinil)propil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil]metilcarbamato de fenilmetilo clorhidrato

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil {[fenilmetil]oxi}carbonil)amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6, y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 632 (M+H⁺).

Ejemplo 494: 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 334 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 2,77 (t, J = 6,87 Hz, 2 H) 3,42 - 3,49 (m, 2 H) 3,99 - 4,09 (m, 2 H) 4,15 (s, 2 H) 4,20 (t, J = 6,96 Hz, 2 H) 5,00 (t, J = 4,85 Hz, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,39 (dd, J = 8,61, 5,68 Hz, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 10,41 (d, J = 7,69 Hz, 1 H); EN⁺EM: 415 (M+H⁺).

Etapas 2: Síntesis de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 338 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 1,67 (s, 3 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,48 (t, J = 5,04 Hz, 2 H) 4,01-4,11 (m, 1 H) 4,14 (s, 2 H) 4,25 (t, J = 6,68 Hz, 2 H) 5,01 (t, J = 5,22 Hz, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 8,04 (t, J = 5,86 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,46 Hz, 1 H) 10,37 (d, J = 7,87 Hz, 1 H); EN⁺EM: 457 (M+H⁺).

Ejemplo 495: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 456 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 (s, 3 H) 3,27 - 3,32 (m, 5 H) 3,49 - 3,58 (m, 4 H) 4,14 (s, 2 H) 4,26 (t, J = 6,50 Hz, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,41 (dd, J = 8,61, 5,68 Hz, 2 H) 8,04 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,28 Hz, 1 H) 10,38 (t, J = 5,22 Hz, 1 H) 17,08 (s, 1 H); EN⁺EM: 457 (M+H⁺).

Ejemplo 496: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 334 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: EN⁺EM: 457 (M+H⁺).

Etapas 2: Síntesis de 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 338 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 499 (M+H⁺).

Ejemplo 497: {3-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil}-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}metilcarbamato de fenilmetilo

[3,3-bis(etiloxi)propil]metilcarbamato de fenilmetilo. Una solución de [3,3-bis(etiloxi)propil]carbamato de fenilmetilo (4,17 g, 14,8 mmol, J. Med. Chem. 1998 41, 3919-3922) en DMF anhidra (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató LiHMDS (1,0 M en THF, 17,8 ml, 17,8 mmol). Después de agitar 5 min, se añadió yoduro de metilo (1,11 ml, 17,8 mmol). Después de agitar durante 15 min más, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de salmuera saturada, agua y Et₂O. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se evaporaron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos para proporcionar el producto en forma de un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,28-7,38 (5H, m), 5,12 (2H, s), 4,45-4,56 (1H, m), 3,29-3,68 (6H, m), 2,92 (3H, s), 1,81-1,90 (2H, m), 1,11-1,23 (6H, m); EN⁺EM: 318 (M+Na⁺).

Metil(3-oxopropil)carbamato de fenilmetilo. Una mezcla de [3,3-bis(etiloxi)propil]metilcarbamato de fenilmetilo (2,982 g, 10,1 mmol) y TFA (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos para proporcionar el producto en forma de un aceite: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 9,63 (1H, s), 7,26-7,36 (5H, m), 5,02 (2H, a), 3,48 (2H, a), 2,75-2,85 (3H, m), 2,64 (2H, a); EN⁺EM: 244 (M+Na⁺).

5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[(3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]amino)-2-piridincarboxilato de etilo. Una mezcla de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo (1,21 g, 4,10 mmol) y metil(3-oxopropil)carbamato de fenilmetilo (1,63 g, 7,39 mmol) en ácido acético glacial (15 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (1,74 g, 8,21 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 hora, se añadió más cantidad triacetoxiborohidruro sódico (1,00 g, 4,72 mmol). Después de 3-4 horas más, se añadieron más cantidades de metil(3-oxopropil)carbamato de fenilmetilo (1,00 g, 4,52 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,00 g, 4,72 mmol). La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con KOH 2 N. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron al vacío y se purificaron sobre sílice eluyendo con MeOH al 3% en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto en forma de un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,26-7,37 (5H, m), 7,11 (2H, a), 6,97 (2H, t, J = 8,8), 6,74 (1H, d, J = 31 Hz), 5,12 (2H, s), 4,42 (2H, c, J = 7 Hz), 3,90 (2H, s), 3,41 (2H, t, J = 7), 3,06-3,20 (2H, m), 2,92 (3H, s), 1,86 (2H, a), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 480 (M+H⁺).

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó en dos etapas a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]amino)-2-piridincarboxilato de etilo y 3-cloro-3-oxopropionato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 457, Etapas 3-4. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO, 80 °C) δ 8,65 (1H, a), 7,73 (1H, a), 7,23-7,39 (7H, m), 7,10 (2H, t, J = 7 Hz), 5,05 (2H, s), 3,90-4,12 (4H, m), 3,40 (2H, c, J = 7 Hz), 3,32 (2H, a), 2,85 (3H, s), 1,74 (2H, a), 1,09 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 470 (M+Na⁺).

{3-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil}-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}metilcarbamato de fenilmetilo. Una mezcla de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,036 mmol) y 2-aminoetanol (13 µl, 0,22 mmol) se combinaron en EtOH (2 ml) y calentó durante 15 min a 125 °C en un recipiente para microondas. Se añadió más cantidad de 2-aminoetanol (50 µl, 0,84 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó al vacío y se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHSO₄ 1 N. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron al vacío y se trituraron con Et₂O para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,37 (1H, a), 8,54 (1H, s), 7,93-8,03 (1H, m), 7,17-7,40 (7H, m), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,89-5,09 (3H, m), 4,12-4,22 (4H, m), 3,52-3,58 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,29 (3H, s), 2,81-2,88 (2H, m), 1,78 (a, 2H); EN⁺EM: 563 (M+H⁺).

Ejemplo 498: {3-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]carbonil}-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-amino-1-propanol, usando condiciones similares a la Etapa 5 del Ejemplo 497 y obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 577 (M+H⁺).

Ejemplo 499: {3-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-[(tetrahydro-2-furanilmetil)amino]carbonil]-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (tetrahydro-2-furanilmetil)amina usando condiciones similares a las del Ejemplo 497: EN⁺EM: 603 (M+H⁺).

Ejemplo 500: {3-[3-({2-(Etiloxi)etil}amino)carbonil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(etiloxi)etanamina, usando condiciones similares a la Etapa 5 del Ejemplo 497 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 591 (M+H⁺).

Ejemplo 501: {3-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-hidroxi)propil]amino]carbonil}-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo y 1-amino-2-propanol, usando condiciones similares a la Etapa 5 del Ejemplo 497 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 577 (M+H⁺).

Ejemplo 502: {3-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-[(1-metiletil)oxi]etil}amino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-[(1-metiletil)oxi]etanamina, usando condiciones similares a la etapa 5 del Ejemplo 497 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 605 (M+H⁺).

Ejemplo 503: {3-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(4-hidroxibutil)amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]propil}metilcarbamato de fenilmetilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[3-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-amino-1-butanol, usando condiciones similares a la Etapa 5 del Ejemplo 497 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 591 (M+H⁺).

Ejemplo 504: {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(3-[(1-metiletil)oxi]propil]amino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - {3-[(1-metiletil)oxi]propil}amina (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 605 (M+H⁺).

Ejemplo 505: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-[(2-hidroxi)etil]oxi]etil}amino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - 2-[(2-amino)etil]oxi]etanol (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 593 (M+H⁺).

Ejemplo 506: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - 2-amino-1-propanol (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 563 (M+H⁺).

Ejemplo 507: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(2-[(1-metiletil)oxi]etil}amino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - {2-[(1-metiletil)oxi]etil}amina (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (td, J = 6,86, 4,39 Hz, 12 H) 2,84 (d, J = 5,85 Hz, 3 H) 3,36 (c, J = 6,95 Hz, 4 H) 3,46 - 3,53 (m, 6 H) 3,55 - 3,58 (m, 1 H) 4,04 (s, 1 H) 4,12 (s, 1 H) 4,42 (t, J = 5,40 Hz, 2 H) 4,58 (s, 1 H) 4,84 (s, 1 H) 6,91 (d, J = 4,94 Hz, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 3 H) 7,16 - 7,19 (m, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 4 H) 7,99 (d, J = 65,68 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 4,52 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,35 (d, J = 25,62 Hz, 1 H); EN⁺EM: 591 (M+H⁺).

Ejemplo 508: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]amino} carbonil)-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - 1-(2-amino)etil-2-imidazolidinona (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el

Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 90 °C) δ ppm 2,67 (t, J = 6,50 Hz, 2 H) 2,86 (s, 3 H) 3,05 (t, J = 6,50 Hz, 2 H) 3,19 - 3,25 (m, 3 H) 3,28 (t, J = 6,40 Hz, 3 H) 3,34 - 3,43 (m, 4 H) 3,50 - 3,57 (m, 4 H) 4,11 (s, 2 H) 4,41 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 4,85 (s, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 2 H) 7,13 - 7,16 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 5 H) 7,88 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,25 - 10,31 (m, 1 H); EN⁺EM: 617 (M+H⁺).

Ejemplo 509: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-[[tetrahidro-2-furanilmetil]amino]carbonil]-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}metilcarbamato de fenilmetilo - (tetrahidro-2-furanilmetil)amina (1:1)

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 475: etapa 6 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 589 (M+H⁺).

Ejemplo 510: 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 422 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 - 1,21 (m, 5 H) 3,26 - 3,29 (m, 3 H) 3,39 (d, J = 4,94 Hz, 2 H) 4,08 - 4,14 (m, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 7,02 - 7,13 (m, 2 H) 7,26 - 7,37 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 10,36 (d, J = 7,87 Hz, 1 H); EN⁺EM: 429 (M+H⁺).

Etapas 2: Síntesis de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 338 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J = 6,74 Hz, 3 H) 1,67 (s, 3 H) 3,24 - 3,30 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,43 (d, J = 4,91 Hz, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 4,18-4,29 (m, 3 H) 7,10-7,18 (m, 2 H) 7,38-7,44 (m, 2 H) 8,04 (t, J = 5,97 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,40 (d, J = 8,42 Hz, 1 H); EN⁺EM: 471 (M+H⁺).

Ejemplo 511: 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 334 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 - 1,79 (m, 2 H) 1,88 - 1,96 (m, 2 H) 2,22 (t, J = 7,97 Hz, 2 H) 2,93 (s, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 4 H) 3,34 - 3,39 (m, 4 H) 4,16 (s, 2 H) 4,35 (s, 2 H) 7,14 (t, J = 8,70 Hz, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H); EN⁺EM: 482 (M+H⁺).

Etapas 2: Síntesis de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 338 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,68 (s, 3 H) 1,69 - 1,81 (m, J = 6,91, 6,91, 6,91, 6,91 Hz, 2 H) 1,92 (cd, J = 7,58, 7,44 Hz, 2 H) 2,22 (t, J = 7,93 Hz, 2 H) 3,21-3,29 (m, 4 H) 3,34 - 3,39 (m, 4 H) 4,14 (s, 2 H) 4,26 (t, J = 6,25 Hz, 2 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 8,05 (t, J = 5,62 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,33 (t, J = 5,76 Hz, 1 H); EN⁺EM: 524 (M+H⁺).

Ejemplo 512: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 422 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 8 H) 1,96 - 2,01 (m, 1 H) 2,83 (t, J = 6,87 Hz, 2 H) 3,48 (d, J = 9,89 Hz, 2 H) 3,57 (d, J = 13,55 Hz, 1 H) 3,82 - 3,88 (m, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 2 H) 4,88 (s, 1 H) 7,15 (t, J = 8,88 Hz, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H) 8,16 (s, 1

H) 8,52 (d, J = 1,28 Hz, 1 H) 10,44 (d, J = 7,88 Hz, 1 H); EN⁺EM: 443 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntesis de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

5 Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 338 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 - 1,00 (m, 8 H) 1,27 (s, 1 H) 2,04 (dd, J = 13,54, 6,77 Hz, 1 H) 2,99 (s, 2 H) 3,35 (c, J = 6,28 Hz, 2 H) 3,51-3,62 (m, 3 H) 3,87 - 3,94 (m, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 4,28 - 4,33 (m, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,38 (dd, J = 8,42, 5,49 Hz, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,34 (d, J = 7,68 Hz, 1 H); EN⁺EM: 485 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 513: 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 338 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

15 **Ejemplo 514: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

Etapa 1: Síntesis de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

20 Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil) metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 422 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (s, 6 H) 2,94 (t, J = 6,23 Hz, 2 H) 3,21 (d, J = 4,58 Hz, 2 H) 3,28 (d, J = 6,04 Hz, 4 H) 4,17 (s, 2 H) 4,36 (t, J = 6,23 Hz, 2 H) 4,78 (t, J = 5,13 Hz, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 2 H) 7,39 (dd, J = 8,70, 5,40 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H); EN⁺EM: 443 (M+H⁺).

25 Etapa 2: Síntesis de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

30 Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 338 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (s, 6 H) 1,68 (s, 3 H) 3,20 (d, J = 5,12 Hz, 2 H) 3,24 - 3,32 (m, 4 H) 4,14 (s, 2 H) 4,27 (t, J = 6,40 Hz, 2 H) 4,80 (t, J = 5,12 Hz, 1 H) 7,14 (ddd, J = 8,97, 6,59, 2,20 Hz, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,03 (t, J = 6,13 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H); EN⁺EM: 485 (M+H⁺).

Ejemplo 515: 1-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

35 Etapa 1: Síntesis de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

40 Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil) metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 422 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,76 - 2,85 (m, 2H) 3,29 (s, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 4,24 (t, J = 6,96 Hz, 2 H) 5,14 (s, 1 H) 7,14 (t, J = 8,88 Hz, 2 H) 7,39 (dd, J = 8,61, 5,49 Hz, 2 H) 8,15 (d, J = 1,46 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 1,65 Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H); EN⁺EM: 429 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntesis de 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

45 Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1- dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 338 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 1,66 (s, 3 H) 3,23 - 3,29 (m, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,22 (t, J = 6,22 Hz, 2 H) 5,13 (s, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 8,03 (t, J = 5,85 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 1,46 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 1,46 Hz, 1 H) 10,48 (s, 1 H); EN⁺EM: 471 (M+H⁺).

50 **Ejemplo 516: N-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.**

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-

2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,140 mmol) y (2R)-3-amino-1,2-propanodiol (0,03 ml, 0,42 mmol) se preparó N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (39 mg, rendimiento del 68%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,40-7,36 (m, 2 H), 7,15-7,10 (m, 2 H), 5,06 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,61-3,55 (m, 4 H), 3,39 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H); EM *m/z* 402 (M+1).

Ejemplo 517: 1-[2-((Dimetilamino)-2-oxoetil)-7-[(4-fluorobencil)-3-(((2S)-2-hidroxiopropil)amino) carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

El compuesto en ejemplo 339 se trató de una manera similar al ejemplo 166 para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,48 (1H, m), 8,15 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,26 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,93 (2H, s), 4,76 (1H, m), 3,99 (2H, s), 3,68 (1H, m), 3,17 (2H, m), 3,08 (3H, s), 2,78 (3H, s), 1,04 (3H, d, J = 6 Hz).

Ejemplo 518: 1-(2-((dimetilamino)carbonil)amino)etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,70 (s, 6 H) 3,19 - 3,31 (m, 6 H) 3,34 - 3,44 (m, 2 H) 3,52 (c, J = 6,22 Hz, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,25 (t, J = 6,53 Hz, 2 H) 6,38 (s, 1 H) 6,53 - 6,59 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,40 (dd, J = 8,84, 5,48 Hz, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,53 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,33 (t, J = 6,60 Hz, 1 H) 17,07 (s, 1 H); EN⁺EM: 540 (M+H⁺).

Ejemplo 519: 1-(2-(((dimetilaminol)carbonil)amino)etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 (s, 1 H) 2,70 (s, 6 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,49 - 3,58 (m, 4 H) 4,12 (s, 2 H) 4,25 (t, J = 6,46 Hz, 2 H) 6,55 (t, J = 5,55 Hz, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 8,28 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,43 (t, J = 4,98 Hz, 1 H); EN⁺EM: 486 (M+H).

Ejemplo 520: 1-(2-(((Dimetilamino)carbonil)amino)etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 - 1,81 (m, 2 H) 1,88 - 1,97 (m, 2 H) 2,22 (t, J = 8,07 Hz, 2 H) 2,70 (s, 6 H) 3,22 - 3,31 (m, 6 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,25 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 6,56 (t, J = 5,40 Hz, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H); EN⁺EM: 553 (M+H⁺).

Ejemplo 521: 1-(2-(((Dimetilamino)carbonil)amino)etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color castaño: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J = 6,60 Hz, 3 H) 2,70 (s, 6 H) 3,19 - 3,31 (m, 2 H) 3,48 (t, J = 4,84 Hz, 2 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 4,12 (s, 2 H) 4,25 (t, J = 6,81 Hz, 2 H) 5,01 (t, J = 5,33 Hz, 1 H) 6,53 (t, J = 5,55 Hz, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 8,25 (d, J = 1,54 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,42 (d, J = 7,44 Hz, 1 H) 17,20 (s, 1 H); EN⁺EM: 486 (M+H⁺).

Ejemplo 522: 1-(2-(((Dimetilamino)carbonil)amino)etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (t, J = 6,46 Hz, 6 H) 1,91 (s, 1 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 2,70 (s, 6 H) 3,23-3,30 (m, 2 H) 3,44 - 3,60 (m, 2 H) 3,80 - 3,91 (m, 1 H) 4,12 (s, 2 H) 4,19 - 4,33 (m, 2 H) 4,88 (t, J = 4,91 Hz, 1 H) 6,54 (t, J = 5,40 Hz, 1 H) 7,14 (t, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,41 (dd, J = 8,77, 5,55 Hz, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,53 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,45 (d, J = 9,55 Hz, 1 H); EN⁺EM: 514 (M+H⁺).

Ejemplo 523: 1-(2-(((Dimetilamino)carbonil)amino)etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-

2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (s, 6 H) 2,71 (s, 6 H) 3,24 (dd, J = 19,51, 5,48 Hz, 6 H) 4,12 (s, 2 H) 4,27 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 4,78 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 6,55 (t, J = 5,40 Hz, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,27 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,50 (t, J = 6,25 Hz, 1 H) 17,20 (s, 1 H); EN⁺EM: 514 (M+H⁺).

Ejemplo 524: 1-(2-[[[(Dimetilamino)carbonil]amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (d, J = 6,74 Hz, 3 H) 1,73 (s, 1 H) 2,70 (s, 6 H) 3,19 - 3,30 (m, 3 H) 3,33 - 3,35 (m, 2 H) 3,43 (d, J = 4,91 Hz, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,18 - 4,29 (m, 3 H) 6,53 (t, J = 5,55 Hz, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,40 (ddd, J = 12,18, 5,51, 3,37 Hz, 2 H) 8,26 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,43 (d, J = 8,98 Hz, 1 H); EN⁺EM: 500 (M+H⁺).

Ejemplo 525: 1-(2-[[[(Dimetilamino)carbonil]amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H) 2,70 (s, 6 H) 3,27 (c, J = 6,55 Hz, 2 H) 3,48 (d, J = 5,33 Hz, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,24 (t, J = 5,90 Hz, 2 H) 5,12 (t, J = 4,77 Hz, 1 H) 6,52 - 6,57 (m, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,25 - 8,27 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,54 (s, 1 H) 17,31 (s, 1 H); EN⁺EM: 500 (M+H⁺).

Ejemplo 526: 1-(2-[[[(Dimetilamino)carbonil]amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J = 6,18 Hz, 6 H) 1,72 - 1,81 (m, 2 H) 2,70 (s, 6 H) 3,28 (d, J = 5,90 Hz, 2 H) 3,41-3,49 (m, 4 H) 3,51-3,57 (m, 1 H) 4,11 (s, 2 H) 4,25 (t, J = 6,11 Hz, 2 H) 6,55 (t, J = 5,62 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 8,28 (d, J = 1,12 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,33 - 10,38 (m, 1 H); EN⁺EM: 528 (M+H).

Ejemplo 527: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo y 3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propanal, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 265 y se obtuvo en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,71 (a, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,74 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,35-3,29 (m, 4 H), 3,10 (m, 2 H), 2,33 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM *m/z* 400 (M+H⁺).

3-[[3-(Etiloxi)-3-oxopropanoil][3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 4,41 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,03-3,94 (m, 4 H), 3,36 (m, 2 H), 3,26-3,01 (m, 2 H), 2,35 (m, 2 H), 2,00 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,37 (m, 3 H), 1,17 (m, 3 H); EM *m/z* 514 (M+H⁺).

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó a partir de 3-[[3-(etilo)-3-oxopropanoil][3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,52 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,15-4,10 (m, 4 H), 3,41 (m, 2 H), 2,39 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM *m/z* 468 (M+H⁺).

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-metoxietilamima, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,17-4,12 (m, 4 H), 3,65 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,42-3,37 (m, 7 H), 2,40 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H); HRMS C₂₆H₂₉FN₄O₅ (M+Na)⁺ calc. 519,2122, encontrado 519,2023.

Ejemplo 528: 7-[(3,4-Difluorofenil)metil]-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 1-4, usando *N,N*-dimetilamina en la Etapa 2. La formación posterior de la carboxamida con metoxietilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, usando *N,N*-dimetilformamida como disolvente de reacción, proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,42-7,33 (2H, m), 7,15 (1H, s a), 5,14 (2H, s), 4,12 (2H, s), 3,53-3,48 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,82 (3H, s); HRMS calc. para C₂₃H₂₄F₂N₄O₅+H⁺: 475,1793. Encontrado 475,1793.

Ejemplo 529: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 560 (M+H⁺).

Ejemplo 530: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 493 (M+H⁺).

Ejemplo 531: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 547 (M+H⁺).

Ejemplo 532: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxietil)-1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 507 (M+H⁺).

Ejemplo 533: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 521 (M+H⁺).

Ejemplo 534: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 493 (M+H⁺).

Ejemplo 535: 7-[(3,4-Difluorofenil)metil]-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11, Etapas 1-4, usando *N,N*-dimetilamina en la Etapa 2. La formación posterior de la carboxamida con S-(+)-1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, usando *N,N*-dimetilformamida como disolvente de reacción, proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,29 (1H, t, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,42-7,33 (2H, m), 7,15 (1H, s a), 5,14 (2H, s), 4,95 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,12 (2H, s), 3,81-3,75 (1H, m), 3,46-3,40 (1H, m), 3,22-3,16 (1H, m), 3,14 (3H, s), 2,83 (3H, s), 1,08 (3H, d, J = 6,1 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₄F₂N₄O₅+H⁺: 475,1793. Encontrado 475,1805.

Ejemplo 536: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil]-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-

imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 582 (M+H⁺).

Ejemplo 537: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 507 (M+H⁺).

Ejemplo 538: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (s, 1 H) 3,13 - 3,20 (m, 3 H) 3,31 (s, 4 H) 3,45 - 3,50 (m, 5 H) 3,50 - 3,58 (m, 5 H) 4,13 (s, 2 H) 4,28 (t, J = 6,39 Hz, 2 H) 6,77 (t, J = 5,40 Hz, 1 H) 7,14 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,41 (dd, J = 8,49, 5,55 Hz, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,55 (d, J = 0,70 Hz, 1 H) 10,42 (t, J = 5,62 Hz, 1 H); EN⁺EM: 528 (M+H⁺).

Ejemplo 539: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 595 (M+H⁺).

Ejemplo 540: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 521 (M+H⁺).

Ejemplo 541: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 441 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 535 (M+H⁺).

Ejemplo 542: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 528 (M+H⁺).

Ejemplo 543: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (d, J = 6,60 Hz, 3 H) 1,74 (s, 1 H) 3,12 - 3,19 (m, 4 H) 3,30 (s, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 3,43 (d, J = 4,77 Hz, 2 H) 3,45 - 3,50 (m, 4 H) 4,14 (s, 2 H) 4,17 - 4,32 (m, 3 H) 6,74 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,55 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 10,43 (d, J = 8,00 Hz, 1 H); EN⁺EM: 542 (M+H⁺).

Ejemplo 544: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 570 (M+H⁺).

Ejemplo 545: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 6 H) 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,27 - 3,31 (m, 2 H) 3,44 - 3,51 (m, 5 H) 3,51-3,61 (m, 1 H) 3,86 (ddd, J = 14,64, 5,30, 5,19 Hz, 1 H) 4,14 (s, 2 H) 4,29 (t, J = 6,25 Hz, 2 H) 4,88 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 6,77 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 8,25 (d, J = 1,54 Hz, 1 H) 8,54 (d, J = 0,98 Hz, 1 H) 10,44 (d, J = 9,13 Hz, 1 H); EN⁺EM: 556 (M+H⁺).

Ejemplo 546: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H) 2,03 (s, 1 H) 3,13 - 3,20 (m, 4 H) 3,27 - 3,30 (m, 2 H) 3,48 (dt, J = 4,56, 2,35 Hz, 6 H) 4,13 (s, 2 H) 4,27 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 5,09 - 5,15 (m, 1 H) 6,75 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2,04 Hz, 2 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 8,23 (d, J = 1,54 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H); EN⁺EM: 542 (M+H⁺).

Ejemplo 547: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-{2-[(4-morfolinilcarbonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de 4-morfolincarbonilo, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 450 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: EN⁺EM: 556 (M+H⁺).

Ejemplo 548: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,16-4,11 (m, 4 H), 3,85 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 4 H), 2,40 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H); HRMS C₂₅H₂₇FN₄O₅ (M+H)⁺ calc. 483,2044, encontrado 483,2046.

Ejemplo 549: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y metilamina (8 M en etanol), empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,04 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,16-4,11 (m, 4 H), 3,41-3,37 (m, 4 H), 3,01 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 2,39 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H); HRMS C₂₄H₂₅FN₄O₄ (M+H)⁺ calc. 453,1938, encontrado 453,1945.

Ejemplo 550: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[2-(metiloxi)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil]carbamato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 442 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 473 (M+H⁺).

Ejemplo 551: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[3-[(1-metiletil)oxi]propil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil]carbamato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 442 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: EN⁺EM: 515 (M+H⁺).

Ejemplo 552: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[1-metil-2-(metiloxi)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil]carbamato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 442 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,43 (d, J = 5,34 Hz, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 4,14 (s, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 3 H) 7,12 - 7,18 (m, 2 H) 7,27 (t, J = 6,41 Hz, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,37 (d, J = 7,48 Hz, 1 H) 17,12 (s, 1 H); EN⁺EM: 486 (M+H⁺).

Ejemplo 553: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[1-(1-metiletil)etenil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil} carbamato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 442 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: EN⁺EM: 482 (M+H⁺).

Ejemplo 554: {2-[7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-({[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino}carbonil)-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil} carbamato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-aminoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 442 y se obtuvo en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 (cd, J = 6,84, 6,62 Hz, 2 H) 1,86 - 1,99 (m, 2 H) 2,22 (t, J = 8,01 Hz, 2 H) 3,19 - 3,28 (m, 4 H) 3,34 - 3,38 (m, 4 H) 3,46 (s, 3 H) 4,13 (s, 2 H) 4,29 (d, J = 7,05 Hz, 2 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,29 (t, J = 7,26 Hz, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,05 - 10,53 (m, 1 H) 17,07 - 17,32 (m, 1 H); EN⁺EM: 540 (M+H⁺).

Ejemplo 555: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*M*,1-bis[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202. El fenol libre existió en forma de un aceite y por tanto, se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico y se concentró para dar el fenolato sódico correspondiente en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,18-4,12 (m, 4 H), 3,49-3,36 (m, 10 H), 2,43-2,37 (m, 4 H), 2,10-2,00 (m, 4 H), 1,92-1,80 (m, 4 H); EM *m/z* 564 (M+H⁺).

Ejemplo 556: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-3-({[(2R)-2-hidroxi-1-propil]amino}carbonil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

Este compuesto se preparó en dos etapas a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-1-amino-2-propanol, usando condiciones similares a Etapas 5 y 6 del Ejemplo 457: RMN ¹H (D₂O) δ 8,24 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,17 (2H, dd, J = 6, 7 Hz), 6,94 (2H, t, J = 7 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6 Hz), 3,98 (2H, s), 3,86-3,92 (1H, m), 3,35 (2H, t, J = 5 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 4, 14 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 8, 14 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz), 1,86 (2H, t, J = 8 Hz), 1,43-1,52 (2H, m), 1,07 (3H, d, J = 6 Hz); EN⁺EM: 483 (M+H⁺).

Ejemplo 557: *N*-[(2S)-2,3-Dihidroxi-1-propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo 516, se preparó *N*-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 88%, en forma de un sólido de color blanco. Los datos analíticos fueron idénticos a los del ejemplo 516.

Ejemplo 558: 1-[2-(Ciclobutilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (57 mg, 0,15 mmol) a una mezcla de ácido [7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[2-(metiloxi)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-(2H)-il]acético, el compuesto del título en el Ejemplo 171 (50 mg, 0,12 mmol), trietilamina (0,02 ml, 0,15 mmol) y ciclobutilamina (0,012 ml, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) a ta. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con H₂O (4 ml) y el compuesto del título se recogió por filtración para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,22 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,42 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,81 (2H, s), 4,13 (1H, m), 4,10 (2H, s), 3,52 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,09 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,59 (2H, m); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2044. Encontrado: 483,2049.

Ejemplo 559: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando isopropilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,24 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,04 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,81 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,76 (1H, m), 3,49 (4H, m), 3,27 (3H, s), 1,00 (6H, d, J = 6 Hz); HRMS calc. para C₂₄H₂₇FN₄O₅+H⁺: 471,2044. Encontrado: 471,2039.

Ejemplo 560: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-[(1-metiletil)oxi]propil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-[(1-metiletil)oxi]-1-propanamina usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563, para proporcionar un sólido de color blanco: EN⁺EM: 525 (M+H⁺).

Ejemplo 561: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona, usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: EN⁺EM: 537 (M+H⁺).

Ejemplo 562: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-N-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (tetrahydro-2-furanilmetil)amina, usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,39 (1H, t, J = 6 Hz), 8,55 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,40 (2H, dd, J = 6, 9 Hz), 7,13 (2H, t, J = 9 Hz), 4,38 (2H, a), 4,15 (2H, s), 3,95-4,02 (1H, m), 3,80 (1H, c, J = 8 Hz), 3,66 (1H, c, J = 8 Hz), 3,50-3,57 (1H, m), 3,32-3,46 (5H, m), 1,89-1,99 (3H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,49-1,58 (1H, m); EN⁺EM: 509 (M+H⁺).

Ejemplo 563: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-[(2-hidroxietil)oxi]etil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,066 mmol) y 2-[(2-aminoetil)oxi]etanol (100 ml) se calentó en EtOH (3 ml) a 175 °C durante 45 min en un microondas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se repartió entre NaHSO₄ 1 N y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron al vacío y se trituraron con Et₂O, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,35 (1H, t, J = 5 Hz), 8,54 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,39 (2H, dd, J = 5, 9 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,59 (1H, t, J = 5 Hz), 4,36 (2H, t, J = 6 Hz), 4,14 (2H, s), 3,33-3,56 (12 H, m), 1,93 (2H, t, J = 8 Hz), 1,74 (2H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 513 (M+H⁺).

Ejemplo 564: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,28 (1H, t, J = 6 Hz), 8,55 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,40 (2H, dd, J = 6, 9 Hz), 7,13 (2H, t, J = 9 Hz), 4,37 (2H, t, J = 6 Hz), 4,15 (2H, s), 3,43 (2H, t, J = 6 Hz), 3,31-3,39 (6H, m), 3,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,22 (2H, t, J = 8 Hz), 1,87-2,00 (4H, m), 1,70-1,78 (4H, m); EN⁺EM: 550 (M+H⁺).

Ejemplo 565: N-(2,3-Dihidroxipropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-1,2-propanodiol, usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: EN⁺EM: 499 (M+H⁺).

Ejemplo 566: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-[(metiloxi)metil]propil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(metiloxi)-2-butanamina, usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,32 (1H, d, J = 9 Hz), 8,53 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,38 (2H, dd, J = 6, 9 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,37 (2H, a), 4,14 (2H, s), 4,05 (1H, a), 3,32-3,47 (6H, m), 3,26 (3H, s), 1,95 (2H, t, J = 8 Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 1,56-1,66 (1H, m), 1,42-1,56 (1H, m), 0,86 (3H, t, J = 8 Hz); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 567: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-amino-1,3-propanodiol usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563, para proporcionar un sólido de color blanco: EN⁺EM: 499 (M+H⁺).

Ejemplo 568: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-amino-3-metil-1-butanol, usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,38 (1H, d, J = 9 Hz), 8,55 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,40 (2H, dd, J = 6, 9 Hz), 7,13 (2H, t, J = 9 Hz), 4,87 (1H, t, J = 5 Hz), 4,30-4,50 (2H, m), 4,16 (2H, s), 3,79-3,87 (1H, m), 3,32-3,60 (7H, m), 1,89-2,04 (2H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 0,90 (6H, dd, J = 7, 9 Hz); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 569: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)butil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-amino-1-pentanol, usando condiciones similares a las empleadas en el Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,31 (1H, d, J = 8 Hz), 8,55 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,40 (2H, dd, J = 6, 9 Hz), 7,13 (2H, t, J = 9 Hz), 4,93 (1H, t, J = 5 Hz), 4,30-4,46 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,94-4,03 (1H, m), 3,32-3,53 (6H, m), 1,88-2,05 (2H, m), 1,68-1,82 (2H, m), 1,42-1,64 (2H, m), 1,25-1,36 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 570: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando acetidin-3-ol para dar un sólido de color beige: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,22 (1H, m), 8,53 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,14 (2H, m), 4,91 (2H, m), 4,55 (1H, m), 4,47 (1H, m), 4,12 (2H, s), 4,06 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,50 (4H, m), 3,28 (3H, s); HRMS calc. para C₂₄H₂₅FN₄O₆+H⁺: 485,1836. Encontrado: 485,1836.

Ejemplo 571: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la descrita en 321, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (38 mg, 0,089 mmol) y (2*S*)-2-amino-1-propanol (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (34 mg, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d_e) δ 10,07 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,37-7,33 (m, 2 H), 7,14-7,09 (m, 2 H), 5,19 (m, 2 H), 5,01 (m, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 4,03 (m, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₀F₄N₃O₄: 454,1385. Encontrado: 454,1391.

Ejemplo 572: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se describe en ejemplo 571, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (38 mg, 0,089 mmol) y (2*R*)-2-amino-1-propanol (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, rendimiento del 95%) en forma de un sólido de color blanco. Los datos analíticos fueron idénticos a los del ejemplo 571.

Ejemplo 573: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-3-([(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino carbonil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo 474, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (436 mg, 1,13 mmol descrita en el ejemplo 359) w hidróxido sódico (1,08 ml de una solución 1 N) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-3-([(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)carbonil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico (331 mg, rendimiento del 72%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,41 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,11-7,07 (m, 2 H), 4,79 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); EM *m/z* 386 (M+1).

Ejemplo 574: 1-{2-[Acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Una solución de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metil{[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,023 g, 0,043 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se combinó con diisopropiletilamina (0,0038 ml, 0,22 mmol), anhídrido acético (0,021 ml, 0,22 mmol) y Pd/C (0,012 g, 10% p/p). La suspensión resultante se lavó

abundantemente con nitrógeno y se evacuó varias veces la carga con hidrógeno en una atmósfera de globo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con NaHSO_4 1 N y salmuera, se concentraron los extractos orgánicos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,22 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 1,86 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H) 3,50 (t, J = 6,86 Hz, 2 H) 4,18 (s, 2 H) 4,28 (c, J = 6,83 Hz, 4 H) 7,12 (t, J = 8,69 Hz, 2 H) 7,35 - 7,40 (m, 2 H) 8,02 (d, J = 6,40 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H); EN^+EM : 442 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: Síntesis de 1-{2-[Acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una solución de 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,019 g, 0,039 mmol) en EtOH (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con 2-amino-1-propanol (0,02 ml, 0,27 mmol) durante 30 min a 160 °C en un recipiente para microondas. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, la suspensión resultante se concentró al vacío, se trituró con $\text{Et}_2\text{O}:\text{MeOH}$, se filtró y después el sólido filtrado se lavó con Et_2O , después se secó concienzudamente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ a 90 °C) δ ppm 1,23 (d, J = 6,86 Hz, 3 H) 1,85 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 4,08 - 4,11 (m, 1 H) 4,18 (s, 2 H) 4,35 (s, 2 H) 4,69 - 4,72 (m, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,29 (d, J = 4,53 Hz, 1 H) 17,15 (s, 1 H); EN^+EM : 471 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 575: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-amino-2-propanol, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 202. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,16 (dd, J = 8,2, 5,5 Hz, 2 H) 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2 H) 4,20 - 4,00 (m, 6 H) 3,60 (m, 1 H) 3,43 - 3,25 (m, 5 H) 2,39 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 1,80 (m, 2 H) 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); $\text{EM } m/z$ 497 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 576: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,162 mmol) y (2S)-2-amino-1-propanol (0,05 ml) se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (33 mg, rendimiento del 51%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,27 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,16-7,12 (m, 2 H), 7,04-6,98 (m, 2 H), 4,27 (m, 6 H), 3,78 (dd, J = 11,2, 3,6 Hz, 1 H), 3,65 (dd, J = 11,2, 6 Hz, 1 H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,19 (m, 3 H); $\text{EM } m/z$ 400 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 577: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y (2S)-1-amino-2-propanol (0,05 ml), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (16 mg, rendimiento del 25%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. Los datos analíticos fueron idénticos a los descritos en ejemplo 578.

Ejemplo 578: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) y (2R)-1-amino-2-propanol (0,05 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (16 mg, rendimiento del 25%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,02 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,06-7,03 (m, 2 H), 6,89-6,84 (m, 2 H), 4,17 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,89 (m, 1 H), 3,45-3,39 (m, 3 H), 3,19 (m, 1 H), 1,71 (m, 2 H), 1,09 (m, 3 H); $\text{EM } m/z$ 430 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 579: 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,162 mmol) y (2R)-2-amino-1-propanol (0,05 ml) se preparó 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (50 mg, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. Los datos analíticos fueron idénticos a los descritos en ejemplo 576.

Ejemplo 580: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se preparó en 3 etapas, a partir de 3-amino-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincaboxilato de etilo y (2-oxo-1-piperidinil)acetaldehído (documento WO 01/90081A1) empleando procedimientos similares a Etapas 2-4 del Ejemplo 457 para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,23-7,28 (2H, m), 6,99 (2H, t, J = 9 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7 Hz), 4,36 (2H, t, J = 8 Hz), 4,16 (2H, s), 3,54 (2H, t, J = 7), 3,41 (2H, a), 2,39 (2H, a), 1,76-1,81 (4H, m), 1,49 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 490 (M+Na⁺).

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-aminoetanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,42 (1H, a), 8,53 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,21-7,26 (2H, m), 6,97 (2H, t, J = 8 Hz), 4,38 (2H, t, J = 7 Hz), 4,15 (2H, s), 3,86 (2H, t, J = 5 Hz), 3,49-3,66 (4H, m), 3,35 (2H, a), 2,85 (1H, t, J = 5 Hz), 2,35 (2H, a), 1,72-1,76 (4H, m); EN⁺EM: 483 (M+H⁺).

Ejemplo 581: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(metiloxi)etanamina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,29 (1H, a), 8,54 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,24 (2H, dd, J = 6, 9 Hz), 6,99 (2H, t, J = 9 Hz), 4,39 (2H, t, J = 8 Hz), 4,15 (2H, s), 3,50-3,69 (6H, m), 3,42 (3H, s), 3,36 (2H, a), 2,36 (2H, a), 1,75 (4H, a); EN⁺EM: 497 (M+H⁺).

Ejemplo 582: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-amino-1-propanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,28 (1H, d, J = 7 Hz), 8,55 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,25 (2H, dd, J = 6, 8 Hz), 6,99 (2H, t, J = 8 Hz), 4,38 (2H, t, J = 8 Hz), 4,25-4,34 (1 H, m), 4,16 (2H, s), 3,80 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 6, 11 Hz), 3,53 (2H, t, J = 7 Hz), 3,37 (2H, a), 2,36 (2H, a), 1,76 (4H, a), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz); EN⁺EM: 497 (M+H⁺).

Ejemplo 583: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-amino-2-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,42 (1H, a), 8,56 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,25 (2H, dd, J = 5, 9 Hz), 6,99 (2H, dd, J = 9 Hz), 4,39 (2H, t, J = 7 Hz), 4,16 (2H, s), 4,04-4,12 (1H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 3,54 (2H, t, J = 8 Hz), 3,34-3,42 (3H, m), 2,36 (2H, a), 1,73-1,80 (4H, m), 1,28 (3H, d, J = 6 Hz); EN⁺EM: 497 (M+H⁺).

Ejemplo 584: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(metiloxi)-2-propanamina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,17 (1H, d, J = 8 Hz), 8,54 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,23 (2H, dd, J = 5, 8 Hz), 6,98 (2H, t, J = 8 Hz), 4,31-4,43 (3H, m), 4,15 (2H, s), 3,53 (2H, a), 3,47 (2H, d, J = 5 Hz), 3,40 (3H, s), 3,36 (2H, a), 2,35 (2H, a), 1,75 (4H, a), 1,30 (3H, d, J = 7 Hz); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 585: N-[2-(Etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-(etiloxi)etanamina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,36 (1H, a), 8,53 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,37 (2H, dd, J = 6, 8 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,37 (2H, t, J = 6 Hz), 4,13 (2H, s), 3,42-3,50 (8H, m), 3,24 (2H, t, J = 6 Hz), 1,99 (2H, t, J = 6 Hz), 1,48-1,62 (4H, m), 1,10 (3H, t, J = 7 Hz); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 586: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-[(1-metiletil)oxi]-1-propanamina usando procedimientos similares al Ejemplo

563 para proporcionar un sólido de color blanco: EN⁺EM: 539 (M+H⁺).

Ejemplo 587: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-{2-[(1-metiletil)oxil]etil}-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-[(1-metiletil)oxi]etanamina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,37 (1H, a), 8,53 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,37 (2H, dd, J = 6, 8 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,37 (2H, a), 4,13 (2H, s), 3,53-3,62 (1 H, m), 3,45-3,53 (6H, m), 3,24 (2H, t, J = 6 Hz), 1,98 (2H, t, J = 6 Hz), 1,48-1,63 (4H, m), 1,09 (6H, d, J = 6 Hz); EN⁺EM: 525 (M+H⁺).

Ejemplo 588: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,28 (1H, t, J = 6 Hz), 8,53 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,38 (2H, dd, J = 6, 8 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,35 (2H, t, J = 6 Hz), 4,13 (2H, s), 3,47 (2H, t, J = 7 Hz), 3,18-3,35 (8H, m), 2,19 (2H, t, J = 9 Hz), 2,02 (2H, t, J = 5 Hz), 1,84-1,94 (2H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 1,49-1,62 (4H, m); EN⁺EM: 564 (M+H⁺).

Ejemplo 589: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato y 4-amino-1-butanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,28 (1H, t, J = 7 Hz), 8,53 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,38 (2H, dd, J = 6, 8 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,42 (1H, t, J = 5 Hz), 4,36 (2H, t, J = 5 Hz), 4,13 (2H, s), 3,47 (2H, t, J = 7 Hz), 3,21-3,42 (6H, m), 2,00 (2H, t, J = 6 Hz), 1,41-1,82 (8H, m); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 590: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2-oxo-1-12-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 2-amino-1,3-propanodiol, usando procedimientos similares al Ejemplo , para proporcionar un sólido de color blanco: EN⁺EM: 513 (M+H⁺).

Ejemplo 591: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y metilamina usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 10,10 (1H, a), 8,53 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,37 (2H, dd, J = 6, 8 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, s), 3,46 (2H, t, J = 7 Hz), 3,22 (2H, t, J = 6 Hz), 2,88 (3H, d, J = 5 Hz), 2,01 (2H, t, J = 7 Hz), 1,48-1,62 (4H, m); EN⁺EM: 553 (M+H⁺).

Ejemplo 592: 1-(Cianometil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

1-(Cianometil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 316, etapa 1, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (29 mg, 0,085 mmol) (bis-trimetilsilil)amida de litio (0,17 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano) y yodoacetronitrilo (0,04 ml, 0,51 mmol) se preparó 1-(cianometil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (33 mg, rendimiento del 95%) en forma de un aceite de color amarillo. El producto se llevó hacia delante sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,15-7,09 (m, 2 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,46 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 1,41 (m, 3 H); EM m/z 404 (M+23).

1-(Cianometil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 1-(cianometil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (33 mg, 0,087 mmol) y [2-(metiloxi)etil]amina (0,05 ml) se preparó 1-(cianometil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (14 mg, rendimiento del 40%) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,95 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,18-7,15 (m, 2 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,17 (s, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H); EM m/z 411 (M+1).

Ejemplo 593: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando 2,2,2-trifluoroetilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,18 (1H, m), 8,88 (1H, m), 8,54 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,96 (2H, s), 4,09 (2H, s), 3,89 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,28 (3H, s); HRMS calc. para C₂₃H₂₂F₄N₄O₅+H⁺: 511,1600. Encontrado: 511,1598.

5 Ejemplo 594: 7-(4-Fluorobencil)-1-{2-[(4-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando 4-fluoroanilina para dar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,43 (1H, s), 10,20 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,54 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,14 (2H, m), 7,03 (2H, m), 5,08 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,49 (4H, m), 3,26 (3H, s); HRMS calc. para C₂₇H₂₄F₂N₄O₅+H⁺: 523,1790. Encontrado: 523,1787.

10 Ejemplo 595: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-ilet)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando tiomorfolina para dar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,21 (1H, m), 8,53 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,12 (2H, m), 5,16 (2H, s), 4,13 (2H, s), 3,83 (2H, m), 3,66 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,86 (1H, m), 2,70 (3H, m); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅S+H⁺: 515,1760. Encontrado: 515,1759.

15 Ejemplo 596: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1-12-oxo-2-(1,3-tiazolidin-3-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando tiazolidina para dar un sólido de color limón: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,21 (1H, m), 8,52 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,12 (2H, m), 5,16 (2H, s), 4,76 (1H, s), 4,43 (1H, s), 4,11 (2H, s), 3,92 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,52 (4H, m), 3,26 (3H, s), 3,22 (1H, m), 3,02 (1H, m); HRMS calc. para C₂₄H₂₅FN₄O₅S+H⁺: 501,1600. Encontrado: 501,1600.

20 Ejemplo 597: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(piridin-3-ilamino)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando 3-aminopiridina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,66 (1H, s), 10,19 (1H, m), 8,72 (1H, s), 8,56 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,01 (2H, m), 7,38 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,03 (2H, m), 5,13 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,52 (4H, m), 3,26 (3H, s); HRMS calc. para C₂₆H₂₄FN₅O₅+H⁺: 506,1830. Encontrado: 506,1833.

25 Ejemplo 598: 1-{2-[Etil(metil)amino]-2-oxoetil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de ácido [7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[2-(metiloxi)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acético y N-etilmetilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 558 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ mezcla de rotámeros 10,22 (1H, m), 8,52 (1H, s), 7,69 y 7,64 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,11 (2H, m), 5,12 y 5,10 (2H, s), 4,11 y 4,10 (2H, s), 3,53-3,45 (4H, m), 3,27 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,09 y 2,78 (3H, s), 1,20 y 0,97 (3H, t, J = 7 Hz); AP⁺ MS: 471 (M+H⁺, 100).

30 Ejemplo 599: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-{2-[metil(metiloxi)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de ácido [7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-({[2-(metiloxi)etil]amino}carbonil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acético y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 558 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,17 (1H, t a, J = 5 Hz), 8,53 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,32 (2H, t, J ~ 8 Hz), 7,12 (2H, t, J ~ 9 Hz), 5,19 (2H, s), 4,12 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,53-3,48 (4H, m), 3,26 (3H, s), 3,12 (3H, s); AP⁺ MS: 473 (M+H⁺, 100).

35 Ejemplo 600: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-N-(tetrahydro-2H-piran)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y tetrahydro-2H-piran-4-amina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: EN⁺EM: 523 (M+H⁺).

40 Ejemplo 601: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-1-amino-2-propanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J = 6,32 Hz, 3 H) 1,55 - 1,65 (m, 4 H) 2,04 (t, J = 5,79 Hz, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 3,40 - 3,53 (m, 4 H) 3,81 (s a, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 4,39 (t, J

= 6,42 Hz, 2 H) 4,95 (d, J = 3,58 Hz, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,20 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 10,42 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 17,23 (s, 1 H); EN⁺EM: 497 (M+H⁺).

Ejemplo 602: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-aminopropanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (t, J = 7,05 Hz, 2 H) 1,52 - 1,65 (m, 4 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 2,04 (t, J = 6,42 Hz, 2 H) 3,26 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 3,39 - 3,53 (m, 4 H) 4,16 (s, 2 H) 4,39 (t, J = 6,42 Hz, 2 H) 4,55 - 4,63 (m, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,32 (t, J = 5,58 Hz, 1 H) 17,25 (s, 1 H); EN⁺EM: 497 (M+H⁺).

Ejemplo 603: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxibutil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

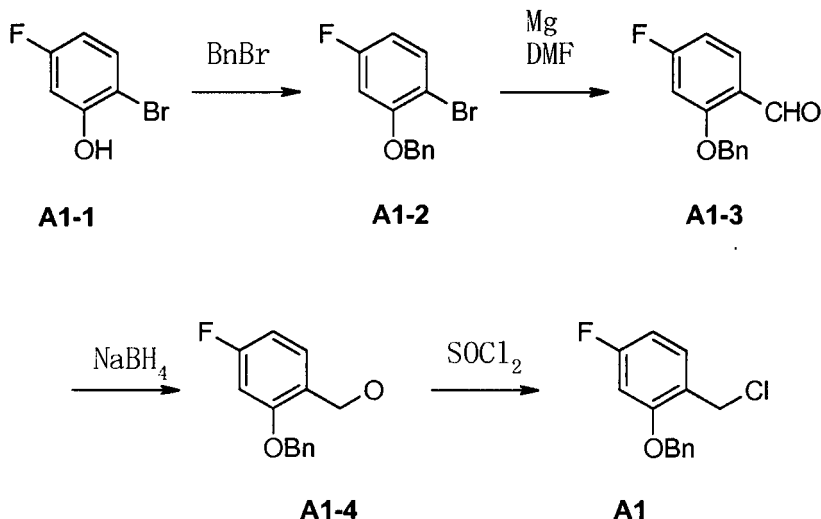
Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-amino-2-butanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83 - 0,93 (m, 3 H) 1,38 - 1,45 (m, 2 H) 1,54 - 1,65 (m, 4 H) 2,04 (t, J = 6,00 Hz, 2 H) 3,18 - 3,30 (m, 3 H) 3,44 - 3,57 (m, 4 H) 4,16 (s, 2 H) 4,31-4,45 (m, 2 H) 4,95 (d, J = 5,26 Hz, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 10,42 (t, J = 5,58 Hz, 1 H) 17,23 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 604: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,064 mmol) y (2R)-2-amino-4-metil-1-pentanol (75 µl, 0,64 mmol) se calentó en EtOH (3 ml) a 175 °C durante 45 min en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se dejó reposar durante una noche. Se añadió NaHSO₄ 1 N (2 ml), se filtró la suspensión resultante, se lavó con 1:1 de EtOH:agua y Et₂O, y después se concentró el filtrado al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaHSO₄ 0,5 N, agua y salmuera, después se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (d, J = 6,53 Hz, 6 H) 1,40 - 1,50 (m, 2 H) 1,53 - 1,67 (m, 6 H) 1,99 - 2,11 (m, 2 H) 3,18 - 3,29 (m, 2 H) 3,35 - 3,50 (m, 4 H) 3,53 - 3,59 (m, 1 H) 4,09 (dd, J = 4,32, 3,26 Hz, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 4,93 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 8,21 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,69 Hz, 1 H) 10,31 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 17,27 (s, 1 H); EN⁺EM: 539 (M+H⁺).

Ejemplo 605: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-N-[(3R)-tetrahydro-3-furanil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (3R)-tetrahydro-3-furanamina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 - 1,65 (m, 4 H) 1,88 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 2,04 (t, J = 5,69 Hz, 2 H) 2,23 - 2,32 (m, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,45 - 3,54 (m, 2 H) 3,65 (dd, J = 9,16, 2,84 Hz, 1 H) 3,72 - 3,88 (m, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 4,39 (t, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,55 (s, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,23 (s, 1 H) 8,58 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,50 (d, J = 7,16 Hz, 1 H) 16,83 (s, 1 H); EN⁺EM: 509 (M+H⁺).



Compuesto A1-2: 2-Benciloxi-1-bromo-4-fluoro-benceno

5 A una solución del compuesto A1-1 (50,0 g, 131 mmol) en acetona (250 ml) se le añadieron carbonato potásico (37,8 g, 137 mmol) y bromuro de bencilo (31,0 ml, 131 mmol) a ta y la mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla se trató con trozos de hielo y HCl 1 N (300 ml), y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró al vacío para dar 72,2 g del compuesto A1-2 (rendimiento = 98,0%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,51-7,30(m, 6H), 6,68 (dd, J = 10,5 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,62-6,50 (m, 1H), 5,13 (s, 2H).

Compuesto A1-3: 2-Benciloxi-4-fluoro-benzaldehído

10 A una suspensión de magnesio (6,36 g) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de A1-2 (70,1 g, 249 mmol) en THF (240 ml) a 65 °C durante un periodo de 90 min con agitación en una atmósfera de N₂. Después de agitar a 65 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se trató con una solución sat. de NH₄Cl (500 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío para dar 57,5 g del compuesto A1-3 (cuant.) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 7,88 (t, 7,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 5H), 6,74 (m, 2H), 5,17 (s, 2H).

Compuesto A1-4: (2-Benciloxi-4-fluoro-fenil)-metanol

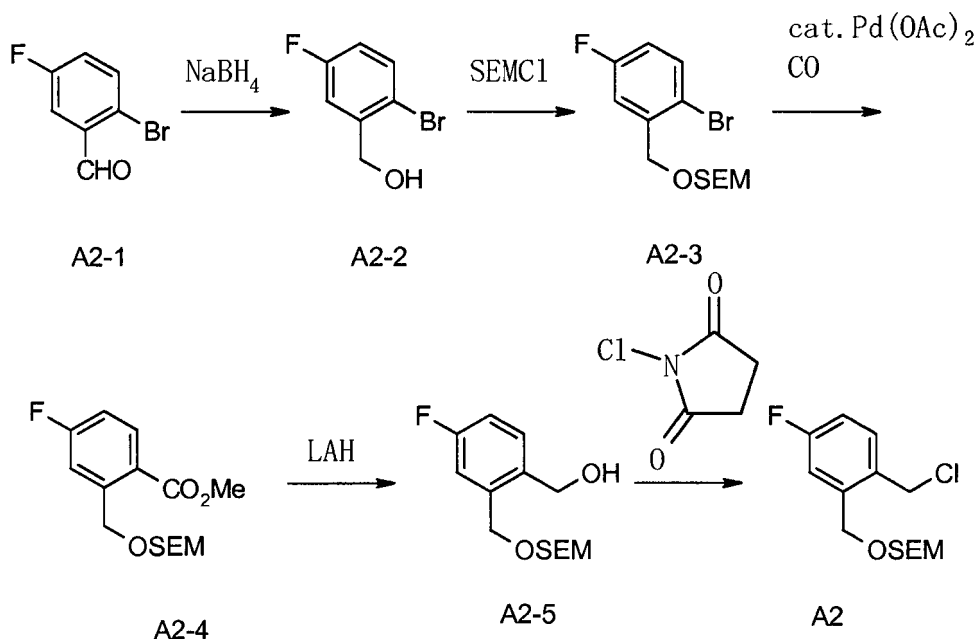
15 A una solución del compuesto A1-3 (57,1 g, 248 mmol) en EtOH (170 ml) se añadió NaBH₄ (4,69 g) a 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución sat. de NH₄Cl (300 ml) y después la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró al vacío. La mezcla del producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel del sílice (eluyente: EtOAc / *n*-Hexano = 1 / 5 a 1 / 3 v/v), proporcionando 43,4 g del compuesto A1-4 (rendimiento = 74%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41-7,33 (m, 5H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70-6,62 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,10 (s a, 1H).

Compuesto A1: 2-Benciloxi-1-clorometil-4-fluoro-benceno

25 A una solución del compuesto A1-4 (42,4 g, 182 mmol) en CH₂Cl₂ (210 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (15,6 ml, 219 mmol) a 0 °C durante un periodo de 7 min y después se añadió DMF (1 gota). Después de agitar a ta durante 30 min, el disolvente se concentró al vacío. Al residuo resultante se añadieron agua fría (100 ml) y Et₂O (200 ml) y la mezcla se neutralizó a pH 7,2 con una solución sat. de NaHCO₃. Después de neutralizar, la mezcla se extrajo con Et₂O varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cristalización con *n*-Hexano para dar 41,7 g del compuesto A-1 (rendimiento = 89,0%) en forma de un polvo amarillo pálido.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,47-7,29 (m, 6H), 6,65 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,66 (s, 2H).



Compuesto A2-2: (2-Bromo-5-fluoro-fenil)-metanol

5 A una solución del compuesto A2-1 (75,0 g, 369 mmol) en EtOH (375 ml) se le añadió una solución de NaBH₄ (4,47 g, 118 mmol) en agua (9 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se trató con agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío para dar 75,6 g del compuesto A2-2 (rendimiento = 99,8%) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50-7,46 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 6,92-6,85 (1H, m), 4,72 (2H, s).

Compuesto A2-3: [2-(2-Bromo-5-fluoro-benciloximatoxi)-etil]-trimetil-silano

10 A una solución del compuesto A2-2 (75,6 g, 369 mmol) y diisopropilamina (57,7 g, 446 mmol) en CH₂Cl₂ (770 ml) se añadió SEMCI (73,8 g, 443 mmol) en una atmósfera de N₂ a 0 °C. Después de agitar a ta durante 45 min, la mezcla se trató con agua fría y se agitó durante 10 min. La mezcla resultante se extrajo con *n*-Hexano y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró al vacío para dar 131,0 g del compuesto A2-3 (cuant.).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,48-7,43 (1H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 4,79 (2H, s), 4,60 (2H, s), 3,69-3,63 (2H, m), 0,97-0,91 (2H, m), 0,00(9H, s).

15 Compuesto A2-4: Éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(2-trimetilsitanil-etoximatoximetil)-benzoico

20 A una solución del compuesto A2-3 (65,4 g, 184 mmol) en DMF (464 ml) y MeOH (186 ml) se le añadieron Et₃N (257 ml, 1844 mmol), Pd(OAc)₂ (8,28 g, 36,9 mmol) y difenil(fosfino) propano (19,0 g, 46,1 mmol) a ta. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h en una atmósfera de CO. Después de haber tratado la mezcla de reacción con una solución de NH₄Cl y EtOAc, los materiales insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Después de añadir acetona y *n*-Hexano, los precipitados resultantes se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 59,6 g del compuesto A2-4 (cuant.) en forma de un aceite de color rojo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,01-7,97 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,01-6,95 (1H, m), 5,00 (2H, s), 4,81 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,70-3,63 (2H, m), 0,97-0,91 (2H, m), 0,00(9H, s).

25 Compuesto A2-5: [4-Fluoro-2-(2-trimetilsilanil-etoximatoximetil)-fenil]-metanol

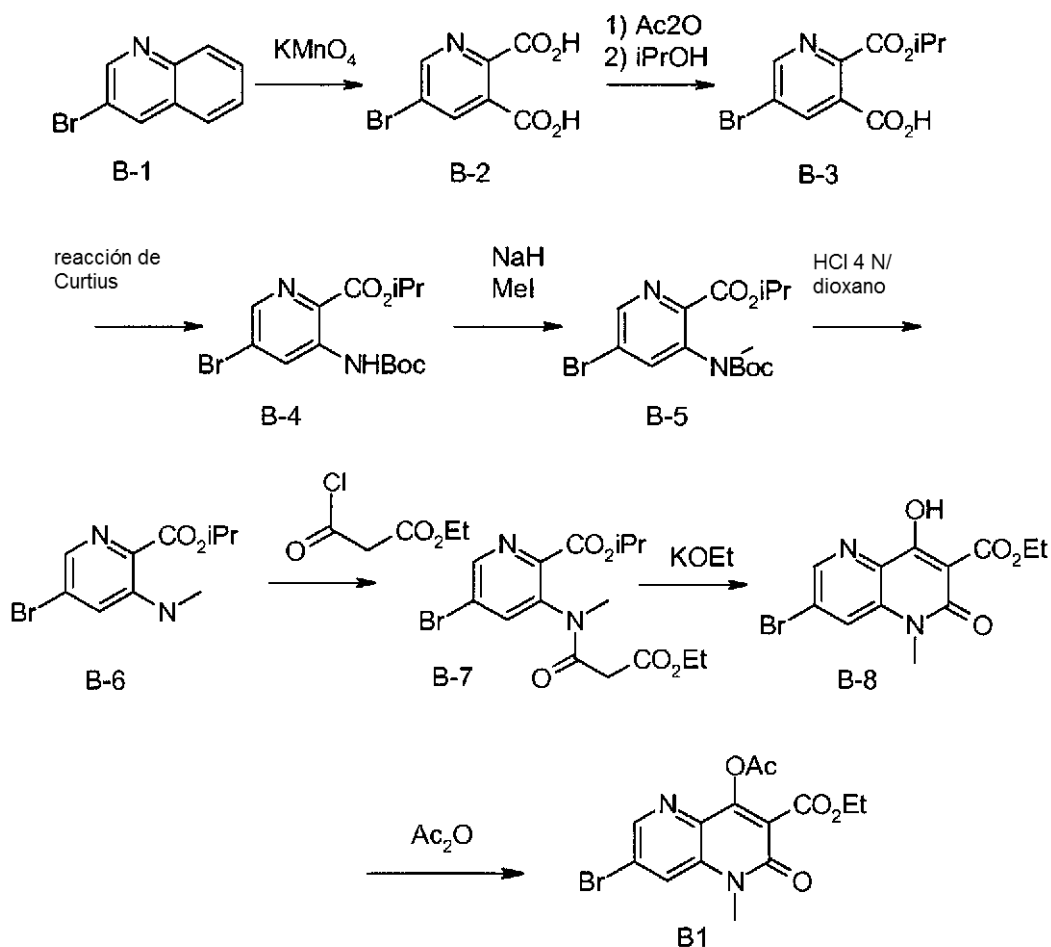
30 A una suspensión de LiAlH₄ (14,0 g, 369 mmol) en Et₂O (1000 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto A2-4 (119 g, 184 mmol) en Et₂O (200 ml) durante un periodo de 70 min a 0 °C, y se agitó durante 75 min. Después de añadir agua (14 ml) y una solución 2 N de NaOH (14 ml) a la mezcla de reacción, la fase de Et₂O se separó. La fase de Et₂O se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró al vacío para dar 100 g del compuesto A2-5 (rendimiento = 95%) en forma de un aceite de color rojo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35-7,31 (1H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 4,72 (2H, s), 4,65 (2H, s), 4,61 (2H, s), 3,64-3,58 (2H, m), 0,94-0,88 (2H, m), 0,00 (9H, s).

Compuesto A2: [2-(2-Clorometil-5-fluoro-benciloximatoxi)-etil]-trimetilsilano

35 A una solución del compuesto A2-5 (100 g, 350 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió P(Ph)₃ (96,5 g, 368 mmol) con agitación. Se añadió NCS (49,1 g, 368 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Los precipitados resultantes se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se purificó por destilación (148-154 °C / 2 mmHg) para dar 93,2 g del compuesto A2 (rendimiento = 87,0%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,34-7,29 (1H, m), 7,16-7,12 (1H, m), 6,98-6,92 (1H, m), 4,75 (2H, s), 4,70 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,67-3,62 (2H, m), 0,96-0,91 (2H, m), 0,00(9H, s).



Compuesto B-2: Ácido 5-bromo-piridin-2,3-dicarboxílico

A una mezcla de 3-bromoquinolina (10 ml, 72,7 mmol) y agua (200 ml) se le añadió KMnO_4 (69,0 g, 436 mmol) en 6 porciones cada 15 min a 80 °C con agitación. Después de dejar que la reacción se enfriara a ta, se añadió MeOH (20 ml) a la solución. La mezcla resultante se lavó con tolueno (100 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH 1 con conc. HCl. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc/THF (100 ml / 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua al residuo, los materiales insolubles resultantes se retiraron por filtración. Se añadió acetato de isobutilo se añadió al filtrado y después se retiró al vacío. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 4,45 g de compuesto B-2 (rendimiento = 25%) en forma de un cristal incoloro.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,50 (1H, s), 8,90 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Compuesto B-3: 2-Isopropil éster del ácido 5-bromo-piridin-2,3-dicarboxílico

Una mezcla del compuesto B-2 (179 g, 728 mmol) y anhídrido acético (1250 ml) se calentó a 120 °C durante 1,5 h. Después de dejar que la solución se enfriara, se retiró anhídrido acético al vacío. Después de añadir 2-propanol al residuo, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 13 h. Después de dejar que se enfriara la reacción, el disolvente se retiró al vacío.

El producto en bruto se purificó por cristalización con acetona/ $(i\text{Pr})_2\text{O}$ para dar 77,8 g del compuesto B-4 (rendimiento = 37,0%) en forma de un cristal de color pardo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,88 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,70 (1H, s a), 5,41-5,28 (1H, m), 1,40 (6H, d, $J = 6,3$ Hz).

Compuesto B-4: éster isopropílico del ácido 5-bromo-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-2-carboxílico

A una solución del compuesto B-3 (101 g, 352 mmol) en $t\text{-BuOH}$ (1014 ml) se le añadieron Et_3N (147 ml, 1055 mmol) y difenil(fosforil)azida (94,6 ml, 422 mmol) a ta en una atmósfera de N_2 con agitación. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 2,5 h, se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con una solución

sat. de NaHCO_3 y salmuera. Después del disolvente se concentró al vacío, se añadió una mezcla de acetona / *n*-Hexano al residuo. Los materiales insolubles se retiraron y después el disolvente se concentró al vacío. El producto resultante se purificó por cristalización con $(\text{Pr})_2\text{O}$ / *n*-Hexano para dar 104 g de del compuesto B-4 (rendimiento = 82,0%) en forma de un cristal de color parduzco.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,31 (1H, s), 9,12 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,36-5,29 (1H, m), 1,54(9H, s), 1,45(6H, d, $J = 6,3$ Hz).

Compuesto B-5: Éster isopropílico del ácido 5-bromo-3-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-carboxílico

- 10 Se añadió NaH (60%, 13,9 g, 347 mmol) en 7 porciones a una solución del compuesto B-4 (104 g, 289 mmol) en THF / DMF (416 ml / 623 ml) a 9 °C en una atmósfera de N_2 . Después de añadir gota a gota MeI (27 ml, 434 mmol) a la mezcla, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 75 min. La mezcla resultante se trató con una solución de NH_4Cl , se extrajo dos veces con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después el disolvente se concentró al vacío para dar 116 g del compuesto B-5 (cuant.) en forma de un aceite de color rojo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,64 (1H, s), 7,76 (1H, s), 5,29-5,23 (1H, m), 3,23 (3H, s), 1,39(6H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,34(9H, s).

Compuesto B-6: Éster isopropílico del ácido 5-bromo-3-metilamino-piridin-2-carboxílico

- 15 Una solución del compuesto B-5 (116 g, 289 mmol) en HCl 4 N (solución en 1,4-dioxano) se agitó a ta durante 1,5 h. Después de la retirada del disolvente, se añadieron trozos de hielo y una solución sat. de NaHCO_3 al residuo. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se concentró al vacío y después el producto resultante se purificó por cristalización con *n*-Hexano para dar 71,9 g del compuesto B-6 (rendimiento = 91,0%) en forma de un cristal de color amarillo.

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,03 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,80 (1H, s a), 7,20 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,32-5,24 (1H, m), 2,90 (3H, d, $J = 5,0$ Hz), 1,43(6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Compuesto B-7: éster isopropílico del ácido 5-bromo-3-[(2-etoxicarbonil-acetil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico

- 25 A una suspensión del compuesto B-6 (2,33 g, 8,53 mmol) en THF (14 ml) se le añadió 3-cloro-3-oxo-propionato de etilo (1,20 ml, 9,37 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente en un microondas durante 5 min. Después de un periodo de refrigeración, se añadió una solución sat. de NaHCO_3 a la mezcla y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cristalización con *n*-Hexano para dar 2,81 g del compuesto B-7 (rendimiento = 85%) en forma de un cristal de color pardo pálido.

- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,80 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,35-5,27 (1H, m), 4,16-4,10 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,15 (2H, d, $J = 10,8$ Hz), 1,37(6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,24 (3H, $J = 7,2$ Hz).

Compuesto B-8: Éster etílico del ácido 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

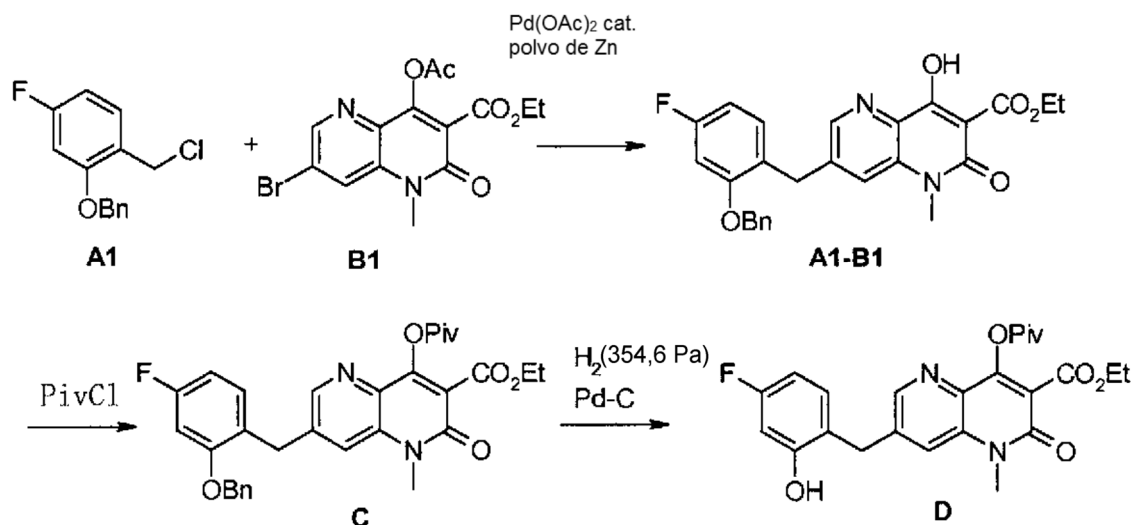
- 35 A una solución del compuesto B-7 (88,0 g, 227 mmol) en DMF (880 ml) se le añadió gota a gota KOEt en EtOH (178 ml, 24% en peso, 454 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con HCl 2 N a 0 °C y se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron al vacío. El producto resultante se trituró con Et_2O para dar 68,3 g del compuesto B- 8 (rendimiento = 92,0%) en forma de un cristal de color pardo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 13,98 (1H, s a), 8,66 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,53 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 3,63 (3H, s), 1,49 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Compuesto B1: Éster etílico del ácido 4-acetoxi-7-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

- 40 Una mezcla del compuesto B-8 (26,1 g) y anhídrido acético (200 ml) se calentó a 130 °C durante 1,5 h con agitación. Después de la retirada del disolvente, se evaporó más cantidad de disolvente residual dos veces con tolueno a presión reducida. El producto resultante se trituró con Et_2O para dar 27,4 g del compuesto B1 (rendimiento = 93,0%) en forma de un cristal de color pardo pálido.

- 45 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,58 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,44 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 3,68 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).



Compuesto A1-B1: Éster etílico del ácido 7-(2-benciloxi-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una suspensión de Zn (8,21 g, 125,5 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota el compuesto A1 (26,2 g, 104,5 mmol) a ta y después se añadieron 1,2-dibromoetano (0,50 ml) y cloruro de trimetilsililo (0,50 ml). Después de calentar la mezcla de reacción a 60 °C durante 90 min, la mezcla se enfrió a ta. A la mezcla de reacción se le añadieron $P(Ph)_3$ (1,37 g, 5,23 mmol), $Pd(OAc)_2$ (587 mg, 2,62 mmol) y el compuesto B1 (19,3 g, 52,3 mmol) y se calentó a 60 °C durante 30 min con agitación. Después de enfriar la mezcla de reacción a ta, la mezcla se trató con HCl 2 N (20 ml), se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se concentró al vacío para proporcionar 30,5 g del compuesto A1-B1 en bruto.

Compuesto C: Éster etílico del ácido 7-(2-benciloxi-4-fluoro-bencil)-4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

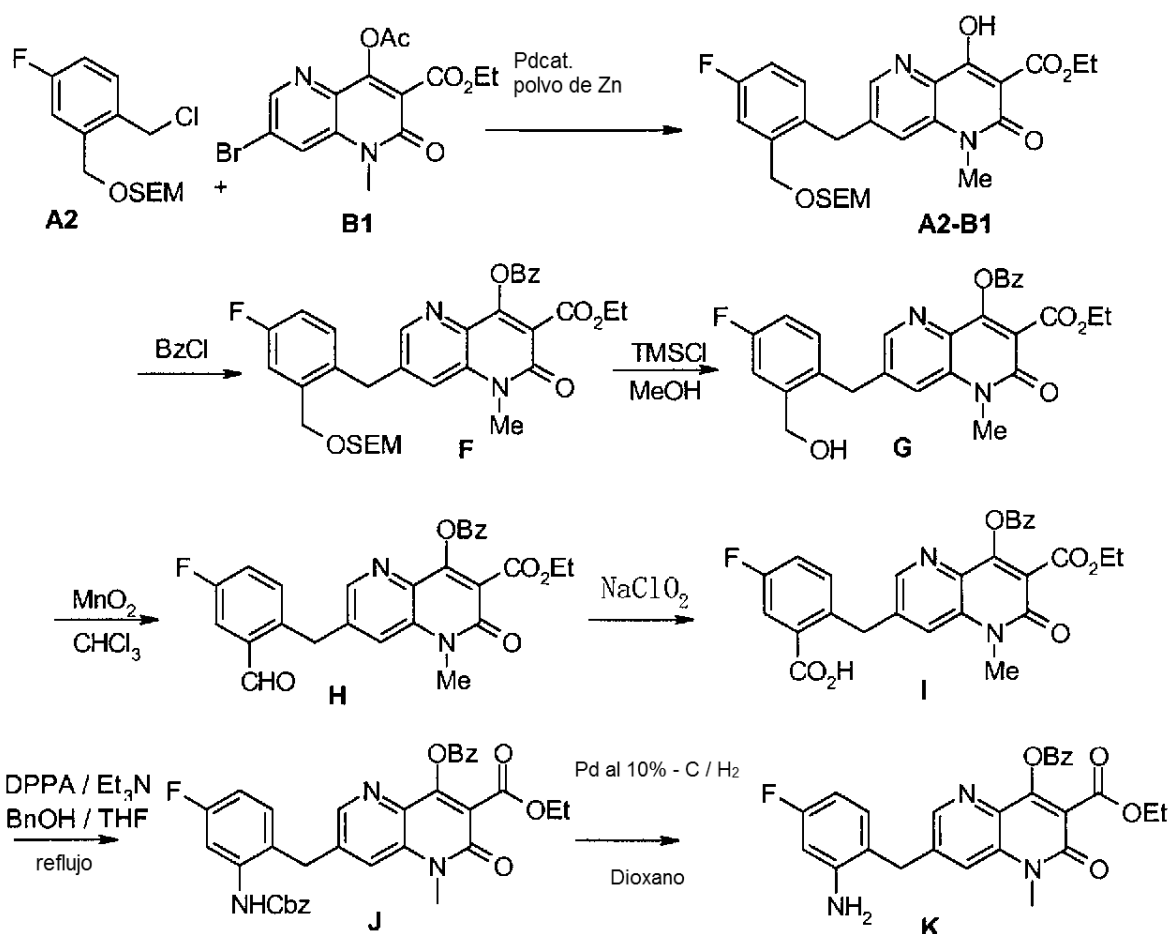
A una solución del compuesto A1-B1 en piridina (103 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo (5,5 ml, 44,6 mmol) a 0 °C y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla resultante se trató con agua, se extrajo dos veces con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, la mezcla de producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-Hexano / EtOAc = 3 / 2 v/v) para dar 9,32 g del compuesto C (rendimiento = 77,0% del compuesto B1).

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,34 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,36-7,33(4H, m), 7,26-7,17 (3H, m), 6,70-6,64 (2H, m), 4,94 (2H, s), 4,39 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,03 (2H, s), 3,31 (3H, s), 1,41(9H, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Compuesto D: Éster etílico del ácido 4-(2,2-dimetil-propioniloxi)-7-(4-fluoro-2-hidroxi-bencil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una solución del compuesto C (10,9 g, 19,9 mmol) en 1,4-dioxano se le añadió Pd al 10%-C(4,36 g) a ta. La suspensión se agitó durante 18 h en 354,6 Pa de H_2 . Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc para dar 8,99 g del compuesto D (rendimiento = 99,0%) en forma de un cristal incoloro.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 9,25 (1H, s a), 8,44 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,07-7,02 (1H, m), 6,66-6,62 (1H, m), 6,55-6,50 (1H, m), 4,38 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,03 (2H, s), 3,63 (3H, s), 1,41(9H, s), 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).



Compuesto A2-B1: Éster etílico del ácido 7-[4-fluoro-2-(2-trimetilsilanil-etoximatoximetil)-bencil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

- 5 A una suspensión de Zn (6,40 g, 97,5 mmol) en THF (120 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto A2 (24,8 g, 81,1 mmol) en THF (24 ml) a ta y después se añadieron THF (6 ml), 1,2-dibromoetano (0,30 ml) y cloruro de trimetilsililo (0,30 ml). Después de calentar la mezcla de reacción a 50-55 °C durante 3 h, se añadieron P(Ph)₃ (1,07 g, 4,08 mmol) y Pd (OAc)₂ (456 mg, 2,03 mmol) a la mezcla con agitación. A una mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución del compuesto B1 (15,0 g, 40,6 mmol) en THF (135 ml) durante un periodo de 30 min con agitación. Después, se añadió más cantidad de THF (15 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 min con agitación. Después de enfriar la mezcla de reacción a ta, la mezcla se trató con HCl 2 N (97,5 ml) y agua (90 ml), y se extrajo con EtOAc (450 ml). El extracto se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar 41,6 g del compuesto A2-B1 en bruto.

Compuesto F: Éster etílico del ácido 4-benzoiloxi-7-[4-fluoro-2-(2-trimetilsilanil-etoximatoximetil)-bencil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

- 15 A una solución del compuesto en bruto A2-B1 (41,64 g) en CH₂Cl₂ (300 ml) se le añadieron Et₃N (11,5 ml, 82,5 mmol) y cloruro de benzoilo (7,0 ml, 60,3 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a ta, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (62 ml) y agua (248 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml). Después de secar sobre MgSO₄, el disolvente se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La mezcla del producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-Hexano / EtOAc = 3 / 2 v/v) para dar 15,8 g del compuesto F (rendimiento = 62,4% a partir del compuesto B1).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,20-8,24 (2H, m), 7,50-7,70 (3H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,95-7,18 (3H, m), 4,69 (2H, s), 4,54 (2H, s), 4,32 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,17 (2H, s), 3,58-3,64 (5H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,91 (2H, t, J = 8,4 Hz), 0,00 (9H, s).

Compuesto G: Éster etílico del ácido 4-benzoiloxi-7-(4-fluoro-2-hidroximetil-bencil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una solución del compuesto F (15,75 g, 25,37 mmol) en MeOH (120 ml) se le añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (16,1 ml, 127 mmol) durante 15 min. Después de la adición de MeOH (6 ml), la mezcla se agitó a 30-40 °C durante 1 h. La mezcla se trató con agua (80 ml), la mezcla resultante se agitó durante 20 min a 0 °C. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavando con agua (40 ml x 2) para proporcionar 9,5 g del compuesto G (rendimiento = 76,6%) en forma de un cristal de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,20-8,23 (2H, m), 7,50-7,70 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,95-7,19 (3H, m), 4,63 (2H, s), 4,32 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,17 (2H, s), 3,63 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Compuesto H: Éster etílico del ácido 4-benzoiloxi-7-(4-fluoro-2-formil-bencil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una solución del compuesto G (9,25 g, 18,86 mmol) en CHCl₃ (270 ml) se le añadió MnO₂ (27,75 g, 319 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a ta, los materiales insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto y el producto en bruto se purificó por recristalización con CHCl₃ / (¹Pr)₂O para dar 8,86 g de los compuestos H (rendimiento = 96,2%) en forma de un cristal incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,05 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,19-8,22 (2H, m), 7,50-7,69 (5H, m), 7,28-7,31 (2H, m), 4,54 (2H, s), 4,32 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,69 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Compuesto I: Éster etílico del ácido 4-benzoiloxi-7-(2-carboxi-4-fluoro-bencil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una solución de NaClO₄ (2,24 g, 24,77 mmol) y sulfamida (2,41 g, 24,82 mmol) en agua (100 ml) se le añadió una solución de compuesto H (5,50 g, 11,26 mmol) en THF (350 ml) a ta, y la mezcla se agitó durante 1 h a 40 °C. Además, a una mezcla de reacción se le añadió una solución de NaClO₄ (1,12 g, 12,38 mmol) y sulfamida (1,21 g, 12,46 mmol) en agua (50 ml) y se agitó durante 30 min a 40 °C. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el residuo en bruto, y el residuo se trató con agua (300 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración lavando con agua (100 ml) para dar 5,33 g del compuesto I (rendimiento = 94,1%) en forma de un cristal incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,34 (1H, s), 8,10-8,13 (2H, m), 7,98 (1H, s), 7,79-7,84 (1H, m), 7,59-7,67 (3H, m), 7,36-7,50 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,22 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,64 (3H, s), 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Compuesto J: Éster etílico del ácido 4-benzoiloxi-7-(2-benciloxicarbonilamino-4-fluoro-bencil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

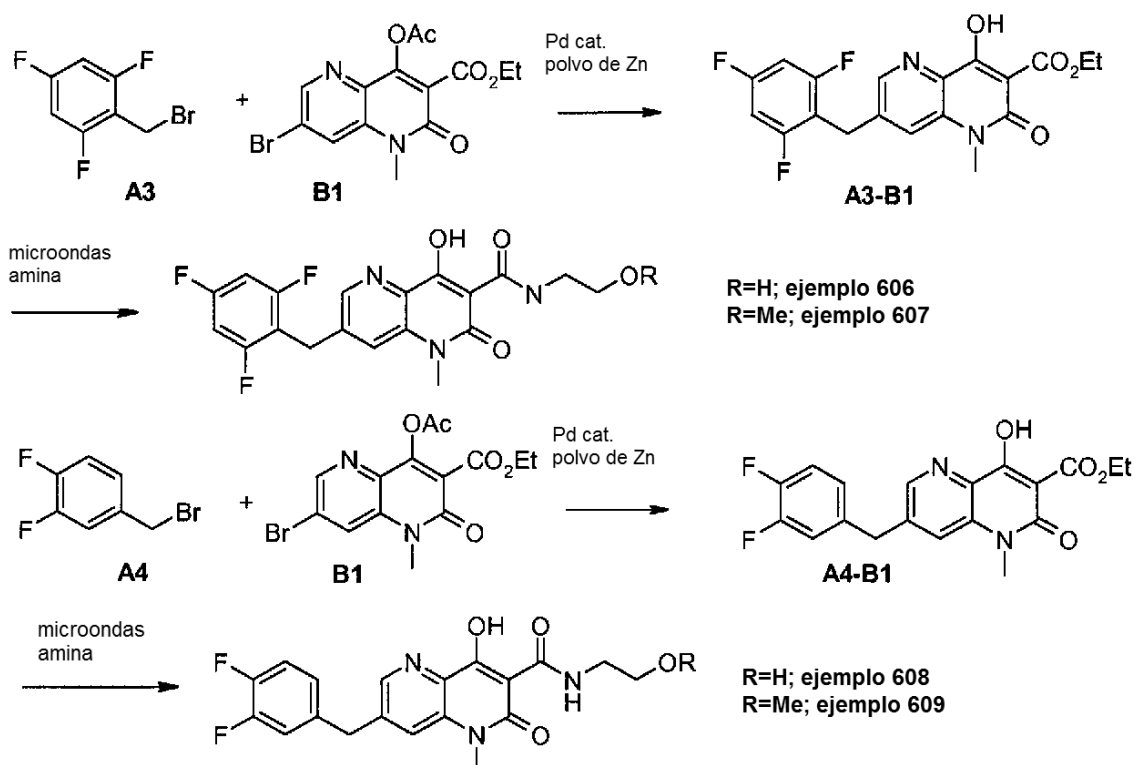
A una suspensión de I₂ (2,424 g, 4,80 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron sucesivamente difenilfosforilazida (1,20 g, 5,57 mmol), Et₃N (2,07 ml, 14,8 mmol) y alcohol bencilico (2,50 g, 24,05 mmol) en una atmósfera de N₂ a ta con agitación, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (300 ml), se extrajo con EtOAc (150 ml) y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃ y agua. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró al vacío. El sólido resultante (5,9 g) se lavó con una mezcla de Et₂O (10 ml) y (¹Pr)₂O (10 ml) para dar 2,54 g del compuesto J (rendimiento = 86,9%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33-8,30 (1H, m), 8,23-8,19 (2H, m), 7,70-7,64 (2H, m), 7,56-7,50 (3H, m), 7,32 (5H, m), 7,09-7,04 (1H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 6,41 (1H, s a), 5,12 (2H, s), 4,32 (2H, cuad., J = 7,2 Hz), 4,05 (2H, s), 3,50 (3H, s), 1,19 (3H, trip., J = 7,2 Hz).

Compuesto K: Éster etílico del ácido 7-(2-amino-4-fluoro-bencil)-4-benzoiloxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una suspensión de Pd al 10%-C (1,11 g) en 1,4 dioxano (100 ml) se le añadió una solución del compuesto J (5,525 g, 9,06 mmol) en 1,4 dioxano (350 ml) y se enjuagó con 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 1,5 h. Después de filtrar la mezcla lavando con THF, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (4,71 g). El producto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración lavando con CH₂Cl₂ para dar 3,26 g del compuesto K (rendimiento = 75,8%) en forma de un cristal de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,39 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,22-8,19 (2H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,55-7,50 (2H, m), 7,45 (1H, s a), 6,98-6,93 (1H, m), 6,53-6,47 (2H, m), 4,32 (2H, cuad., J = 7,2 Hz), 4,00 (2H, s), 3,63 (3H, s), 1,18 (3H, trip., J = 7,2 Hz).



Compuesto A3-B1: Éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una suspensión de Zn (424 mg, 6,28 mmol) en THF (9 ml) se le añadió gota a gota el compuesto A3 (1,22 g, 5,42 mmol) a ta, y después se añadieron THF (1 ml), 1,2-dibromoetano (0,02 ml) y cloruro de trimetilsililo (0,02 ml). Después de calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante 15 min, la mezcla se enfrió a ta. A la mezcla de reacción se le añadieron P(Ph)₃ (72 mg, 0,27 mmol), Pd(OAc)₂ (60 mg, 0,27 mmol) y una solución del compuesto B1 (1,0 g, 2,71 mmol) en THF (10 ml), y se calentó a 50 °C durante 1 h con agitación. Después de enfriar la mezcla de reacción a ta, la mezcla se trató con HCl 2 N (20 ml), se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cristalización con acetona / Et₂O para dar 603 mg del compuesto A3-B1 (rendimiento = 56,7%) en forma de un cristal incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,72 (2H, t, J = 8,1 Hz), 4,51 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,13 (2H, s), 3,60 (3H, s), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 606: (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla del compuesto A3-B1 (196 mg, 0,500 mmol) en EtOH (4 ml) y 2-amino etanol (69 µl, 1,00 mmol) se calentó a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente en un microondas durante 10 min. Después de enfriar a ta, el precipitado resultante se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó por cristalización con acetona / EtOH para dar Ejemplo A3-B1-1 (rendimiento = 80,0%). p.f.: 202-203 °C; Análisis Elemental: C₁₉H₁₆F₃N₃O₄; Calc. (%): C, 56,02; H, 3,96; N, 10,32; F, 13,99; Encontrado (%): C, 56,03; H, 3,98; N, 10,35; F, 13,71; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,42 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,29-7,23 (2H, m), 4,96-4,92 (1H, m), 4,21 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,60-3,54 (2H, m), 3,47-3,42 (2H, m).

Ejemplo 607: (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto A3-B1 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1 y se obtuvo con un rendimiento del 53,0%; p.f.: 166-168 °C; Análisis Elemental: C₂₀H₁₈F₃N₃O₄; Calc. (%): C, 57,01; H, 4,31; N, 9,97; F, 13,53; Encontrado (%): C, 56,94; H, 4,14; N, 9,99; F, 13,32; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,41-10,37 (1H, m), 8,44 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,28-7,20 (2H, m), 4,19 (2H, s), 3,56 (3H, s), 3,56-3,50 (4H, m), 3,29 (3H, s).

Compuesto A4-B1: Éster etílico del ácido 7-(3,4-difluoro-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

El compuesto en bruto A4-B1 se preparó a partir del compuesto B1 (750 mg, 2,03 mmol) y el compuesto A4 (841 mg, 4,06 mmol) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1.

Una mezcla del compuesto A4-B1 en bruto mencionado anteriormente y anhídrido acético se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-Hexano / EtOAc = 1 / 2 v/v) para proporcionar 378 mg del compuesto A4-B1-1, en forma de un cristal incoloro. Una mezcla del compuesto A4-B1-1 (375 mg, 0,901 mmol) en EtOH (7,5 ml) y KOEt en EtOH (0,53 ml, 24% en peso, 1,35 mmol) se agitó a ta durante 15 min. Después de enfriar a 0 °C, se añadieron una solución de ácido cítrico al 10% (5 ml) y agua (50 ml) a la mezcla de reacción con agitación y después la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración lavando con agua (20 ml x 3) para dar 340 mg del compuesto A4-B1 (rendimiento = 44,7% del compuesto B1). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,92-7,19 (3H, m), 4,77 (1H, s a), 4,50 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,12 (2H, s), 3,58 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,2 Hz).

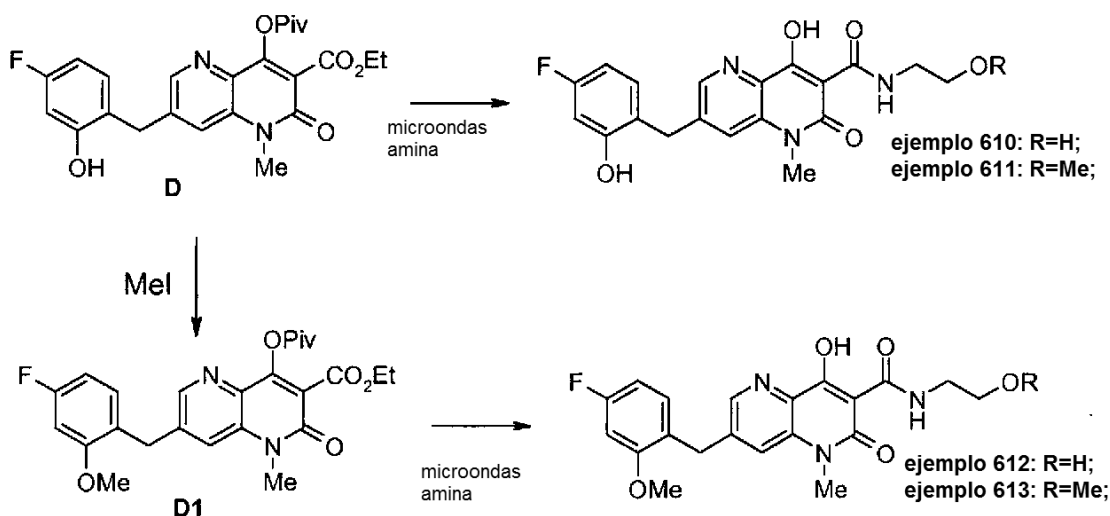
Ejemplo 608: (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 7-(3,4-difluoro-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto A4-B1 (160 mg, 0,427 mmol) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A4-B1-1 y se obtuvo con un rendimiento del 69,8%:

p.f.: 187-189 °C; Análisis Elemental: C₁₉H₁₇F₂N₃O₄; Calc. (%): C, 58,61; H, 4,40; N, 10,79; F, 9,76; Encontrado (%): C, 58,48; H, 4,43; N, 10,79; F, 9,39; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,44 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,52-7,19 (3H, m), 4,94 (1H, s a), 4,17 (2H, s), 3,61-3,42(7H, m).

Ejemplo 609: (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 7-(3,4-difluoro-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto A4-B1 (160 mg, 0,427 mmol) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A4-B1-1 y se obtuvo con un rendimiento del 66,2%: p.f.: 180-181 °C; Análisis Elemental: C₂₀H₁₉F₂N₃O₄; Calc. (%): C, 59,55; H, 4,75; N, 10,42; F, 9,42; Encontrado (%): C, 59,52; H, 4,73; N, 10,41; F, 9,05; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,41 (1H, s a), 8,57 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,51-7,19 (3H, m), 4,17 (2H, s), 3,61 (3H, s), 3,58-3,27(7H, m).



Ejemplo 610: (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 7-(4-fluoro-2-hidroxi-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto D de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1: p.f.: 281-283 °C; Análisis Elemental: C₁₉H₁₈F₁N₃O₅; Calc. (%): C, 58,91; H, 4,68; N, 10,85; F, 4,90; Encontrado (%): C, 58,75; H, 4,67; N, 10,87; F, 4,59; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,43 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,23-7,18 (1H, m), 6,63-6,59 (1H, m), 4,93 (1H, s a), 4,05 (2H, s), 3,57-3,53(5H, m), 3,47-3,43 (2H, m).

Ejemplo 611: (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 7-(4-fluoro-2-hidroxi-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto D de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1: p.f.: 268-270 °C; Análisis Elemental: C₂₀H₂₀F₁N₃O₅; Calc. (%): C, 59,85; H, 5,02; N, 10,47; F, 4,73; Encontrado (%): C, 59,94; H, 5,05; N, 10,44; F, 4,36; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,41 (1H, s a), 10,14 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,23-7,18 (1H, m), 6,64-6,58 (1H, m), 4,05 (2H, s), 3,57-3,51(7H, m), 3,30 (3H, s).

Compuesto D1: Éster etílico del ácido 4-(2,2-dimetil-propionilo)-7-(4-fluoro-2-metoxi-bencil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

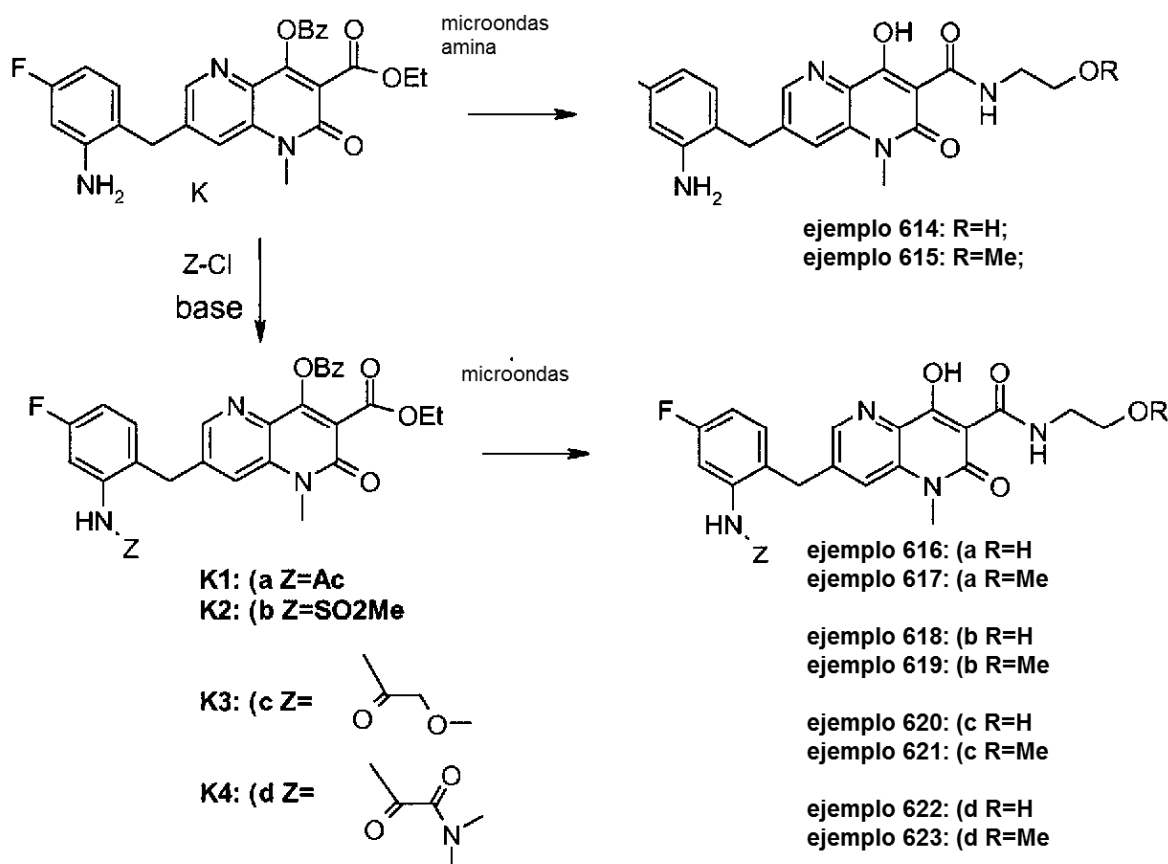
A una solución del compuesto D (500 mg, 1,10 mmol) en DMF (12 ml) se le añadieron carbonato potásico (167 mg, 1,21 mmol) y Mel (75 μ l, 1,21 mmol) a ta, y se agitó durante 3 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se concentró al vacío para dar 480 mg del compuesto D1 (rendimiento = 93,0%) en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,40 (d, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, 1,8 Hz, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 2H), 4,40 (c, 6,90 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (t, 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 612: (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 7-(4-fluoro-2-metoxi-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir de D 1 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1 y se obtuvo con un rendimiento del 70%: p.f.: 240-242 °C. Análisis Elemental: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$; Calc. (%): C, 59,85; H, 5,02; N, 10,47; F, 4,73; Encontrado (%): C, 59,64; H, 4,96; N, 10,46; F, 4,50; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,43 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,1 Hz, 6,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 11,1 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,74 (dt, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (m, 4H).

Ejemplo 613: 2-Metoxi-etil-amida del ácido 7-(4-fluoro-2-metoxi-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir de D 1 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1 y se con un rendimiento del 51%: p.f.: 191-192 °C; Análisis Elemental: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$; Calc. (%): C, 60,72; H, 5,34; N, 10,12; F, 4,57; Encontrado (%): C, 60,68; H, 5,30; N, 10,09; F, 4,36; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,40 (s, 1H), 8,46 (d, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4 Hz, 6,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 11,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,71 (dt, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,28 (s, 3H).

**Ejemplo 614: (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 7-(2-amino-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico**

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1 y se obtuvo con un rendimiento del 50,0%: p.f.: 200-201 °C; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H),

7,88 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 8,1 Hz, 6,9 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 11,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,28 (dt, J = 8,7 Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,56-3,30 (m, 4H).

Ejemplo 615: (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 7-(2-amino-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

5 Este compuesto se preparó a partir del compuesto K de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1 y se obtuvo con un rendimiento del 56,0%: p.f.: 196-197 °C; Análisis Elemental: $C_{20}H_{21}FN_4O_4$; Calc. (%): C, 59,99; H, 5,29; N, 13,99; F, 4,74; Encontrado (%): C, 59,70; H, 5,29; N, 13,70; F, 4,34. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 8,1 Hz, 6,9 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 11,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,29 (s, 3H).

10 Compuesto K1: Éster etílico del ácido 7-(2-acetilamino-4-fluoro-bencil)-4-benzovloxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una mezcla del compuesto K (500 mg) y Et_3N (176 μ l) en THF se le añadió cloruro de acetilo (83 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de añadir una solución de NH_4Cl , el precipitado resultante se recogió por filtración para dar 369 mg del compuesto K2 (rendimiento = 69,0%) en forma de un sólido incoloro. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,11 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,91 (1H, m), 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,33-7,24 (2H, m), 7,04-6,96 (1H, m), 7,03 (1H, a), 4,22 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,17 (2H, s), 3,63 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 616: (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 7-(2-acetilamino-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

20 Este compuesto se preparó a partir del compuesto K1 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1: p.f.: 285-286 °C; Análisis Elemental: $C_{21}H_{21}F_1N_4O_5$; Calc. (%): C, 58,87; H, 4,94; N, 13,08; F, 4,43; Encontrado (%): C, 58,74; H, 4,91; N, 12,78; F, 4,13; EM (FAB) m/z: 429[(M+H) $^+$]; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 10,42 (1H, t a, J = 5,1 Hz), 9,59 (1H, s a), 8,44 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34-7,27 (2H, m), 7,01 (1H, ddd, J = 2,9 Hz, 8,7 Hz, 8,7 Hz), 4,93 (1H, t a, J = 5,1 Hz), 4,19 (2H, s), 3,59-3,54 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,47-3,42 (2H, m), 2,01 (3H, s).

25 **Ejemplo 617: (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 7-(2-acetilamino-4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico**

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K1 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1: EM (FAB) m/z: 432 [(M+H) $^+$], 885 [(2M+H) $^+$]; HRMS (FAB): $C_{22}H_{23}FN_4O_5+H$. Calc.: 443,1731. Encontrado: 443,1738 (Int. 97,8%); RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,34 (1H, t a, J = 3,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,32-7,38 (3H, m), 7,14 (1H, m), 6,97 (1H, m), 4,08 (2H, s), 3,70-3,58(4H, m), 3,54 (3H, s), 3,43 (3H, s), 2,12 (3H, s).

Compuesto K2: Éster etílico del ácido 4-benzoiloxi-7-(4-fluoro-2-metanosulfonilamino-bencil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una solución del compuesto K (371,0 mg, 0,78 mmol) se le añadieron $MsCl$ (362 μ l, 4,68 mmol) y piridina (631 μ l, 7,8 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 h. Después de la mezcla de reacción se inactivó con salmuera, la mezcla resultante se extrajo con $EtOAc$, se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $CHCl_3$) para dar 367,1 mg del compuesto K3 (rendimiento = 85,0%) en forma de un sólido incoloro. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,28 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,18 (2H, dd, J = 7,0, 1,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,61 (1H, s), 7,52 (2H, dd, 7,9, 7,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,0, 2,4 Hz), 7,09 (1h, dd, 6,3, 2,4 Hz), 6,93 (1H, dd, 7,9, 2,4 Hz), 6,89(1h, s), 4,32 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, s), 3,59 (3H, s), 2,98 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 618: (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 7-(4-fluoro-2-metanosulfonilamino-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K2 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1: RMN 1H (DMSO d_6) δ 10,45 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,27-7,14 (2H, m), 6,90 (1H, m), 4,98 (1H, s a), 4,23 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,65-3,55 (2H, m), 3,46-3,39 (2H, m), 2,93 (3H, s).

Ejemplo 619: (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 7-(4-fluoro-2-metanosulfonilamino-bencil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K2 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1: RMN 1H ($CDCl_3$) δ 10,32 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,27-7,20 (1H, m), 7,18-7,10 (2H, m), 4,17 (2H, s), 3,70-3,60(4H, m), 3,56 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,14 (3H, s).

Compuesto K3: Éster etílico del ácido 4-benzoiloxi-7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-acetilamino)-bencil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

A una solución del compuesto K (500 mg, 1,05 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron piridina (0,187 ml, 2,31 mmol) a ta y cloruro metoxiacetilo de metoxiacetilo (0,106 ml, 1,16 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 N (5 ml), la solución resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó dos veces con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cristalización con EtOAc / Et₂O para dar 477,0 mg del compuesto K4 (rendimiento = 82,8%) en forma de un cristal incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (1H, s), 8,19-8,21 (2H, m), 8,10 (1H, s a), 7,51-7,84 (4H, m), 7,40 (1H, s), 7,15-7,22 (1H, m), 6,87-6,93 (1H, m), 4,32 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,09 (2H, s), 3,92 (2H, s), 3,63 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 620: (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-acetilamino)-bencil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K3 (230 mg, 0,42 mmol) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1 y se obtuvo con un rendimiento del 22,3%: p.f.: 205-206 °C; Análisis Elemental: C₂₂H₂₃F₁N₄O₆; Calc. (%): C, 57,64; H, 5,06; N, 12,22; F, 4,14; Encontrado (%): C, 57,47; H, 4,83; N, 12,05; F, 3,90; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,46 (1H, s a), 8,62 (1H, s), 8,15 (1H, s a), 7,78-7,82 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,18-7,23 (1H, m), 6,89-6,96 (1H, m), 4,13 (2H, s), 3,93 (2H, s), 3,85-3,93 (2H, m), 3,63-3,68 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,38 (3H, s).

Ejemplo 621: (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 7-[4-fluoro-2-(2-metoxi-acetilamino)-bencil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5]naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K3 (230 mg, 0,42 mmol) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1 y se obtuvo con un rendimiento del 57,4%: p.f.: 194-195 °C; Análisis Elemental: C₂₃H₂₅F₁N₄O₆; Calc. (%): C, 58,47; H, 5,33; N, 11,86; F, 4,02; Encontrado (%): C, 58,35; H, 5,11; N, 11,85; F, 3,83; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,34 (1H, s a), 8,62 (1H, s), 8,14 (1H, s a), 7,79-7,83 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 6,89-6,96 (1H, m), 4,13 (2H, s), 3,92 (2H, s), 3,54-3,69 (7H, m), 3,42 (3H, s), 3,37 (3H, s).

Compuesto K4: Éster etílico del ácido 4-benzoiloxi-7-[2-(dimetilaminooxalyl)-amino]-4-fluoro-bencil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[1,5] naftiridin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K de una manera similar a la descrita en el compuesto K3 : RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,31 (1H, s), 8,09 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,62 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,42-7,40 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,10-7,05 (1H, m), 4,22-4,17 (4H, m), 3,64 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,88 (3H, s), 1,06 (3H, t, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 622: N-{5-Fluoro-2-[8-hidroxi-7-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-[1,5]naftiridin-3-ilmetil]-fenil}-N',N'-dimetil-oxalamida

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K4 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1: p.f.: 263-265 °C; Análisis Elemental: C₂₃H₂₄F₁N₅O₅; Calc. (%): C, 56,90; H, 4,98; N, 14,43; F, 3,91; Encontrado (%): C, 56,82; H, 4,93; N, 14,35; F, 3,66; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,42 (2H, s a), 8,45 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,43-7,32 (2H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 4,92 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,21 (2H, s), 3,57-3,54 (5H, m), 3,46-3,43 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,90 (3H, s).

Ejemplo 623: N-{5-Fluoro-2-[8-hidroxi-7-(2-metoxi-etilcarbamoil)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-[1,5]naftiridin-3-ilmetil]-fenil}-N',N'-dimetil-oxalamida

Este compuesto se preparó a partir del compuesto K4 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo A3-B1-1: p.f.: 239-241 °C; Análisis Elemental: C₂₄H₂₆F₁N₅O₆; Calc. (%): C, 57,71; H, 5,25; N, 14,02; F, 3,80; Encontrado (%): C, 57,94; H, 5,43; N, 14,16; F, 3,56; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,48 (1H, s a), 10,40 (1H, s a), 8,46 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,43-7,32 (2H, m), 7,14-7,08 (1H, m), 4,21 (2H, s), 3,57-3,51 (7H, m), 3,29 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,90 (3H, s).

Ejemplo 624: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 3,60 (ddd, J = 13,7, 6,2, 3,4 Hz, 1 H), 3,39-3,31 (m, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 1,86 (m, 2 H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3 H); EM m/z 444 (M+1).

Ejemplo 625: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

La síntesis del compuesto del título y los datos espectrales fueron idénticos al enantiómero descrito en el ejemplo 624.

Ejemplo 626: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,27 (m, 1 H), 4,20 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,79 (dd, J = 11,2, 3,9 Hz, 1 H), 3,67 (dd, J = 10,7, 6,1 Hz, 1 H), 3,37 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 1,87 (m, 1 H), 1,31 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); EM m/z 444 (M+1).

Ejemplo 627: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

La síntesis del compuesto del título y los datos espectrales fueron idénticos al enantiómero descrito en el ejemplo 626.

Ejemplo 628: 1-[2-[Acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-[acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-1-amino-2-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 574: etapa 2 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 90 °C) δ ppm 1,14 (d, J = 6,17 Hz, 3 H) 1,84 (s, 3 H) 2,91-2,98 (m, 3 H) 3,23 - 3,33 (m, 1 H) 3,40 - 3,50 (m, 1 H) 3,54 (t, J = 6,72 Hz, 2 H) 3,85 - 3,88 (m, 1 H) 4,18 (s, 2 H) 4,37 (d, J = 7,55 Hz, 2 H) 4,65 (d, J = 5,90 Hz, 1 H) 7,12 (t, J = 8,51 Hz, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 16,97 - 17,20 (m, 1 H); EN⁺EM: 471 (M+H⁺).

Ejemplo 629: 1-[2-[Acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-[acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2S)-2-amino-1-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 574: etapa 2 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 90 °C) δ ppm 1,23 (d, J = 6,72 Hz, 3 H) 1,85 (s, 3 H) 2,95 (s, 2 H) 3,50 - 3,55 (m, 5 H) 4,07 - 4,12 (m, 1 H) 4,18 (s, 2 H) 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 4,70 (t, J = 5,63 Hz, 1 H) 7,12 (t, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 17,14 (s, 1 H); EN⁺EM: 471 (M+H⁺).

Ejemplo 630: (3R)-3-[(7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)carbonil]amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (3R)-3-aminobutanoato de 1,1-dimetiletilo usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color naranja: EN⁺EM: 581 (M+H⁺).

Ejemplo 631: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxibutil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-amino-2-butanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 - 1,12 (m, 3 H) 1,53 - 1,68 (m, 6 H) 2,04 (t, J = 5,90 Hz, 2 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,48 (dt, J = 13,48, 6,74 Hz, 4 H) 3,62 - 3,76 (m, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 4,39 (t, J = 6,21 Hz, 2 H) 4,64 (d, J = 4,63 Hz, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 10,33 (t, J = 5,48 Hz, 1 H) 17,27 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 632: (3S)-3-[(7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)carbonil]amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (3S)-3-aminobutanoato de 1,1-dimetiletilo usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (d, J = 6,74 Hz, 3 H) 1,39 (s, 9 H) 1,52 - 1,67 (m, 4 H) 1,99-2,11 (m, 2 H) 2,52-2,58 (m, 2 H) 3,19-3,30 (m, 2 H) 3,49 (t, J = 6,84 Hz, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 4,35 - 4,42 (m, 3 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 8,20 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 10,41 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 17,06 (d, J = 5,26 Hz, 1 H); EN⁺EM: 581 (M+H⁺).

Ejemplo 633: 1-[2-[Acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-[acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina usando procedimientos similares al Ejemplo 574: etapa 2 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 90 °C) δ ppm 1,85 (s, 3 H) 2,95 (s, 2 H) 3,49 (c, J = 5,58 Hz, 3 H) 3,53 (d, J = 13,58 Hz, 2 H) 3,58 - 3,66 (m, 2 H) 4,18 (s, 2 H) 4,36 (d, J = 6,04 Hz, 2 H) 4,62

- 4,65 (m, 1 H) 7,12 (t, J = 8,92 Hz, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H) 17,08 (s, 1 H); EN⁺EM: 457 (M+H⁺).

Ejemplo 634: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

5 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-2-metil-1-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (d, J = 6,95 Hz, 3 H) 1,52 - 1,65 (m, 4 H) 1,79 - 1,88 (m, 1 H) 2,03 (t, J = 6,00 Hz, 2 H) 3,20 - 3,47 (m, 6 H) 3,51 (t, J = 6,00 Hz, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 4,40 (t, J = 6,11 Hz, 2 H) 4,64 (s, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,20 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,38 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 17,24 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 635: N-(1-ciclopropil-3-hidroxipropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

15 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-3-ciclopropil-1-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,24 - 0,34 (m, 2 H) 0,38 - 0,46 (m, 1 H) 0,52 (t, J = 8,74 Hz, 1 H) 1,00 - 1,11 (m, 1 H) 1,54 - 1,67 (m, 4 H) 1,75 - 1,88 (m, 2 H) 2,04 (s, 2 H) 3,28 (t, J = 5,69 Hz, 3 H) 3,46 - 3,60 (m, 5 H) 4,17 (s, 2 H) 4,41 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,36 (d, J = 8,63 Hz, 1 H) 17,23 (s, 1 H); EN⁺EM: 537 (M+H⁺).

Ejemplo 636: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

20 Este compuesto se preparó a partir de ácido [7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acético y metilamina, empleando procedimientos similares a los descritos en ejemplo 558. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,00 (1H, s a), 8,53 (1H, s), 8,03 (1H, s a), 7,79 (1H, s), 7,33-7,30 (2H, m), 7,15-7,05 (2H, m), 4,83 (2H, s), 4,11 (2H, s), 2,88 (3H, d, J = 3,8 Hz), 2,52 (3H, d, J = 4,4 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₁₉FN₄O₄+H⁺: 399,1463. Encontrado 399,1465.

Ejemplo 637: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-(2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando 2,2,2-trifluoroetilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,94 (1H, m), 8,87 (1H, t, J = 6 Hz), 8,53 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,96 (2H, s), 4,09 (2H, s), 3,88 (2H, m), 2,87 (3H, d, J = 4 Hz); HRMS calc. para C₂₁H₁₈F₄N₄O₄+H⁺: 467,1340. Encontrado: 467,1340.

Ejemplo 638: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando isopropilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,99 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 7 Hz), 7,67 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,12 (2H, m), 4,81 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,77 (1H, m), 2,88 (3H, d, J = 4 Hz), 0,99 (6H, d, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₂H₂₃FN₄O₄+H⁺: 427,1780. Encontrado: 427,1777.

Ejemplo 639: 1-(2-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]-2-oxoetil)-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando N,N-dimetiletildiamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,99 (1H, m), 8,52 (1H, s), 8,08 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,84 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,08 (2H, m), 2,88 (3H, d, J = 4 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,10 (6H, s); HRMS calc. para C₂₃H₂₆FN₅O₄+H⁺: 456,2040. Encontrado: 456,2043.

Ejemplo 640: 1-(2-Amino-2-oxoetil)-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

50 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando hidróxido de amonio para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,00 (1H, m), 8,52 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,10 (2H, m), 4,83 (2H, s), 4,11 (2H, s), 2,88 (3H, d, J = 4 Hz); HRMS calc. para C₁₉H₁₇FN₄O₄+H⁺: 385,1310. Encontrado: 385,1309.

Ejemplo 641: 1-[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

Este compuesto se preparó tratando una mezcla del producto del Ejemplo 473 con 1,5 equivalentes de una solución 1 N de NaOH. La mezcla se agitó 4 h a *ta* y se filtró para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,15 (1H, a), 8,25 (1H, s), 7,69 (1H, a), 7,27 (3H, m), 7,08 (2H, t, J = 9 Hz), 4,70 (2H, s a), 4,05 (2H, s), 2,79 (3H, d, J = 5 Hz), 2,60 (1H, m), 0,61 (2H, m), 0,40 (2H, m).

Ejemplo 642: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-1-{2-[(metiloxi)amino]-2-oxoetil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de ácido [7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acético y metoxilamina empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 558. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,39 (1H, s a), 9,96 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,36-7,31 (2H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 4,80 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,52 (3H, s), 2,88 (3H, d, J = 4,8 Hz); HRMS calc. para C₂₀H₁₉FN₄O₅+H⁺: 415,1412. Encontrado 415,1416.

Ejemplo 643: 1-{2-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil}-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando (aminometil)ciclopropano para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,08 (1H, m), 8,45 (1H, s), 8,17 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,29 (2H, m), 7,09 (2H, m), 4,81 (2H, s), 4,07 (2H, s), 2,89 (2H, m), 2,83 (3H, d, J = 4 Hz), 0,84 (1H, m), 0,35 (2H, m), 0,10 (2H, m); HRMS calc. para C₂₃H₂₃FN₄O₄+H⁺: 439,1780. Encontrado: 439,1779.

Ejemplo 644: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-[2-oxo-2-(propilamino)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando *n*-propilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,98 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,08 (1H, t, J = 6 Hz), 7,72 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,12 (2H, m), 4,83 (2H, s), 4,10 (2H, s), 2,95 (2H, m), 2,87 (3H, d, J = 4 Hz), 1,32 (2H, m), 0,77 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₂H₂₃FN₄O₄+H⁺: 427,1780. Encontrado: 427,1781.

Ejemplo 645: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-3-[[2-(Metiloxi)etil]amino] carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 474, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (506 mg, 1,09 mmol descrita en el ejemplo 467) e hidróxido sódico 1 N (1,06 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico (473 mg, rendimiento del 89%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,27-7,23 (m, 2 H), 7,08-7,03 (m, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,38-3,33 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H); EM *m/z* 466 (M+1).

Ejemplo 646: 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-{2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil}-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando 2-metoxietil-amina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,99 (1H, m), 8,52 (1H, s), 8,27 (1H, t, J = 6 Hz), 7,73 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,11 (2H, m), 4,86 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,28 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,18 (2H, m), 2,88 (3H, d, J = 4 Hz); HRMS calc. para C₂₂H₂₃FN₄O₅+H⁺: 443,1730. Encontrado: 443,1729.

Ejemplo 647: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

3-Fluoro-4-yodo-2-piridincarbonitrilo. Modificado del documento WO 2004/019868. A una solución fría (0 °C) de diisopropilamina (4,84 ml, 32 mmol) en THF (82,3 ml) se le añadió gota a gota *n*-butillitio (12,8 ml, 2,5 M en hexanos, 32 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos para dar una solución madre 0,32 M de LDA. A una solución fría (-78 °C) de LDA (74 ml, 0,32 M en THF, 23,7 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 3-fluoro-2-piridincarbonitrilo (2,4 g, 19,7 mmol) (Sakamoto y col.. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 565) en forma de una solución en THF (20 ml). Después de 15 minutos, una solución de I₂ (5,49 g, 21,6 mmol) en THF (20 ml) se añadió rápidamente y la suspensión resultante se agitó durante 20 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con tiosulfato sódico y salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de purificación por

cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 3-fluoro-4-yodo-2-piridincarbonitrilo (3,6 g, 73%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,98 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

3-Fluoro-5-yodo-2-piridincarbonitrilo. Modificado del documento WO 2004/019868. A una solución fría (-78°C) de LDA recién preparado (39 ml, 0,5 M en THF, 19,5 mmol) en 100 ml de THF se le añadió gota a gota una solución preenfriada (0°C) de 3-fluoro-4-yodo-2-piridincarbonitrilo (3,72 g, 15,0 mmol) en THF. La solución resultante se agitó a -78°C durante 2,5 horas. Se añadió agua, seguido de acetato de etilo y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron 3-fluoro-5-yodo-2-piridincarbonitrilo (2,35 g, 63%) en forma de un sólido de color blanco junto con material de partida recuperado (456 mg). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1 H) 8,06 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1 H).

3-Fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo. A una solución de 3-fluoro-5-yodo-2-piridincarbonitrilo (2,31 g, 9,3 mmol) en THF (100 ml) se le añadió cloruro de 4-fluorobencil cinc (27,9 ml, 0,5 M en THF, 14,0 mmol), seguido de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (538 mg, 0,47 mmol). La solución resultante se calentó a 75°C (temperatura del baño) durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera.

La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta que se volvió transparente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron 3-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo (1,6 g, 75%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J = 8,4, 5,2$ Hz, 2 H), 7,03 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,04 (s, 2 H). EM m/z 231 ($M+1$).

3-(Ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo. Se recogió 3-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo (546 mg, 2,4 mmol) en ciclopropilamina (8 ml) y se calentó a 75°C en un microondas durante 10 minutos y después de nuevo durante 12 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3-(ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo (417 mg, 66%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,2, 5,9$ Hz, 2 H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,02 (s, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 2,48 (m, 1 H), 0,86 (m, 2 H), 0,61 (m, 2 H).

Ácido 3-(ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridinacarboxílico. Una solución de 3-(ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo (360 mg, 1,34 mmol) en etanol (25 ml) se trató con hidróxido sódico (2 ml, acuoso al 50%) y se calentó a 100°C (temperatura del baño) durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua y se enfrió en un baño de hielo. La solución se acidificó mediante adición lenta de HCl 6 N (final pH ~ 3). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración dieron ácido 3-(ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridinacarboxílico (385 mg, 99%) en forma de un polvo de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (a, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2 H), 7,00 (t, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 2,40 (m, 1 H), 0,77 (m, 2 H), 0,54 (m, 2 H); EM m/z 287 ($M+1$).

3-(Ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo. A una solución de ácido 3-(ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridinacarboxílico (298 mg, 1,1 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato potásico (316 mg, 2,3 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,15 ml, 2,3 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1,5 horas, momento en el que se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración, seguido de purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron 3-(ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (234 mg, 77%) en forma de un sólido cristalino de color blanco, después de un periodo de reposo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,78 (a, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,5, 5,4$ Hz, 2 H), 7,00 (t, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,39 (m, 1 H), 0,77 (m, 2 H), 0,52 (m, 2 H); EM m/z 301 ($M+1$).

1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Una solución de 3-(ciclopropilamino)-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (234 mg, 0,78 mmol) y 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (0,13 ml, 90%, 1,0 mmol) se calentó a 85°C durante 3 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadieron diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y concentración, seguido de cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron 3-[ciclopropil[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (285 mg, 88%) en forma de un aceite.

Una solución de 3-[ciclopropil[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridin-carboxilato de metilo (402 mg, 0,97 mmol) en etanol (20 ml) a 0°C se trató con etóxido sódico (165 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente según el baño se calentaba durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se recogió en agua. El pH se ajustó a ~ 5 con HCl 1 N (ac.) y la fase acuosa se extrajo con

acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 1-ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (362 mg, 98%) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,50 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 2,77 (m, 1 H), 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H); EM *m/z* 383 (M+1).

1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. Una solución de 1-ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (24 mg, 0,06 mmol) y 2-aminoetanol (0,05 ml) en etanol (1 ml) se calentó en un microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua. La solución se acidificó con HCl 1 N a un pH final de ~4. El precipitado se filtró a través de un filtro de Teflón y los sólidos se recogieron. Este material se destiló azeotrópicamente con metanol para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 64%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,03 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 2,82 (m, 1 H), 1,23 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₁N₃O₄F (M+H)⁺ 398,1517, encontrado 398,1512.

Ejemplo 648: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 474, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (336 mg, 0,744 mmol descrita en el ejemplo 468) e hidróxido sódico 1 N, se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico (324 mg, rendimiento del 92%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,08 (m, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,46 (s, 2 H), 3,30 (s, 2 H); EM *m/z* 452 (M+1).

Ejemplo 649: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,04 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,82-7,18 (m, 2 H), 7,05 (m, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 3,01 (d, J = 4,0 Hz, 3 H), 2,83 (a, 1 H), 1,25 (m, 2 H), 0,78 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₀H₁₉N₃O₃F (M+H)⁺ 368,1411, encontrado 368,1404.

Ejemplo 650: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,80 (m, 1 H), 1,23 (m, 2 H), 0,77 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₃N₃O₄F (M+H)⁺ 412,1673, encontrado 412,1668.

Ejemplo 651: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2R)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 3,58 (ddd, J = 13,8, 6,1, 3,4 Hz, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 1,26-1,17 (m, 5 H), 0,75 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₃N₃O₄F (M+H)⁺ 412,1673, encontrado 412,1668.

Ejemplo 652: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito describe en el ejemplo 47 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,76 (dd, J = 10,9, 3,4 Hz, 1 H), 3,65 (dd, J = 10,6, 6,5 Hz, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,23 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₃N₃O₄F (M+H)⁺ 412,1673, encontrado 412,1665.

Ejemplo 653: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

La síntesis del compuesto del título y los datos espectrales fueron idénticos al enantiómero descrito en el ejemplo 651. HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₃N₃O₄F (M+H)⁺ 412,1673, encontrado 412,1668.

Ejemplo 654: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

La síntesis del compuesto del título y los datos espectrales fueron idénticos al enantiómero descrito en el ejemplo 652. HRMS m/z calc. para $C_{22}H_{23}N_3O_4F$ (M+H)⁺ 412,1673, encontrado 412,1664.

5 Ejemplo 655: 1-[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico

El compuesto del título se preparó tratando el compuesto del ejemplo 471 de una manera similar al ejemplo 166 para dar un sólido de color amarillo: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,51 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 4 Hz), 7,30 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,09 (2H, m), 4,64 (2H, s), 3,99 (2H, s), 3,37 (4H, m), 3,24 (3H, s), 2,53 (1H, m), 0,56 (2H, m), 0,34 (2H, m).

10 Ejemplo 656: 3-[[[(2R)-2,3-Dihidroxiopropil]amino]carbonil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 474, a partir de N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil) metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (395 mg, 0,985 mmol descrita en el ejemplo 516) e hidróxido sódico 1 N (0,99 ml) se preparó 3-[[[(2R)-2,3-dihidroxiopropil] amino]carbonil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico (390 mg, rendimiento del 94%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 4,85 (m, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,40-3,25 (m, 3 H), 3,16 (m, 1 H); EM m/z 402 (M+1).

20 Ejemplo 657: 1-[2-[Acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 1-[2-[acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-2-amino-1-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 574: etapa 2 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 90 °C) δ ppm 1,23 (d, J = 6,72 Hz, 3 H) 1,85 (s, 3 H) 2,80 (s, 1 H) 2,95 (s, 2 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 4,05 - 4,14 (m, 1 H) 4,18 (d, J = 0,82 Hz, 2 H) 4,35 (s, 2 H) 4,70 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,06 - 10,42 (m, 1 H) 17,06 - 17,18 (m, 1 H); EN⁺EM: 471 (M+H⁺).

25 Ejemplo 658: 1-Ciclopropil-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,70-3,49 (m, 4 H), 2,80 (m, 1 H), 3,20-2,20 (a, 2 H), 1,23 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{22}H_{23}N_3O_5F$ (M+H)⁺ 428,1623, encontrado 428,1618.

35 Ejemplo 659: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (m, 1 H), 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,45-3,34 (m, 6 H), 2,79 (m, 1 H), 2,38 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 2,02 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,22 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{26}H_{28}N_4O_4F$ (M+H)⁺ 479,2095, encontrado 479,2090.

40 Ejemplo 660: 1-Ciclopropil-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

La síntesis del compuesto del título y los datos espectrales fueron idénticos al enantiómero descrito en el ejemplo 658, HRMS m/z calc. para $C_{22}H_{23}N_3O_5F$ (M+H)⁺ 428,1623, encontrado 428,1618.

45 Ejemplo 661: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 3,44-3,39 (m, 4 H), 2,81 (m, 1 H), 1,23 (m, 2 H), 0,77 (m, 2 H); HRMS m/z calc. para $C_{24}H_{25}N_5O_4F$ (M+H)⁺ 466,1891, encontrado 466,1886.

Ejemplo 662: 1-[2-(Etilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando una solución de etilamina en THF para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9,99 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,10 (1H, t, J = 6 Hz), 7,74 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,12 (2H, m), 4,82 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,02 (2H, m), 2,88 (3H, d, J = 4 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₁H₂₁FN₄O₄+H⁺: 413,1620. Encontrado: 413,1622.

Ejemplo 663: 1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida de una manera similar al ejemplo 558 usando *terc*-butilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,01 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,09 (2H, m), 4,81 (2H, s), 4,10 (2H, s), 2,88 (3H, d, J = 4 Hz), 1,19 (9H, s); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₄+H⁺: 441,1930. Encontrado: 441,1935.

Ejemplo 664: 1-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,15 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 2,00 (a, 1 H), 1,75-1,63 (m, 4 H), 1,22 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₅N₃O₄F (M+H)⁺ 426,1830, encontrado 426,1826.

Ejemplo 665: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,34 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,65-3,61 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₂₃N₃O₅F (M+H)⁺ 416,1623, encontrado 416,1618.

Ejemplo 666: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N,1-bis[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,33 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,66-3,63 (m, 4 H), 3,58 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₅N₃O₅F (M+H)⁺ 430,1779, encontrado 430,1772.

Ejemplo 667: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,07 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,35 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,65 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₀H₂₁N₃O₄F (M+H)⁺ 386,1517, encontrado 386,1512.

Ejemplo 668: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 6,98 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,39-4,34 (m, 3 H), 4,11 (s, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,46-3,39 (m, 4 H), 3,40 (s, 3 H), 3,29 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₇N₅O₅F (M+H)⁺ 484,1997, encontrado 484,1991.

Ejemplo 669: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de N-[3,3-bis(etiloxi)propil]-5-cloropentanamida

Una solución de [3,3-bis(etiloxi)propil]amina (9,02 g, 61 mmol) y diisopropiletilamina (13,3 ml, 76,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de 5-cloropentanoilo (10,35 g, 61 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) durante 2 h. Después de que se completara la adición, la mezcla se trató con NaHSO₄ 1 N (75 ml) y se separaron las fases en un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂, después los

extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente entre 50 y 100% de EtOAc en Hexanos durante 100 min. Las fracciones se recogieron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo viscoso: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,10 (t, J = 7,09 Hz, 6 H) 1,44 - 1,55 (m, 2 H) 1,59 - 1,75 (m, 4 H) 2,04 (t, J = 7,23 Hz, 2 H) 3,01-3,08 (m, 2 H) 3,41 (dc, J = 9,55, 7,07 Hz, 2 H) 3,50 - 3,64 (m, 4 H) 4,48 (t, J = 5,69 Hz, 1 H) 7,74 (t, J = 4,98 Hz, 1 H); EN^+EM : 288 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Etapas 2: Síntesis de 1-[3,3-bis(etiloxi)propil]-2-piperidinona

Una solución de *N*-[3,3-bis(etiloxi)propil]-5-cloropentanamida (10 g, 38 mmol) en THF (400 ml) se trató con hexametildisilazida de litio (LiHMDS, 1,0 M en THF) (40 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min, se añadieron 10 ml más de LiHMDS y la reacción se agitó durante 30 min más. Después de que el análisis TLC (EtOAc) mostrara la ausencia de material de partida, la reacción se vertió en un embudo de sep. que contenía EtOAc (500 ml) y NaHSO_4 1 N (500 ml). Se extrajo de nuevo el extracto acuoso con EtOAc, después los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro y transparente. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,10 (t, J = 7,02 Hz, 6 H) 1,63 - 1,74 (m, 6 H) 2,17 (t, J = 6,11 Hz, 2 H) 3,20 - 3,28 (m, 4 H) 3,42 (dc, J = 9,55, 7,07 Hz, 2 H) 3,56 (dc, J = 9,55, 7,07 Hz, 2 H) 4,47 (t, J = 5,62 Hz, 1 H).

Etapas 3: Síntesis de 3-(2-oxo-1-piperidinil)propanal

Una solución de 1-[3,3-bis(etiloxi)propil]-2-piperidinona (1,52 g, 6,61 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1,5 ml, 19,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de añadir 1,5 ml más de TFA y de supervisar por TLC (EtOAc, tinción de KMnO_4) para la consumición completa de los materiales de partida, la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y 1:1 de una solución sat. de NaHCO_3 :agua (150 ml). Se extrajo el material acuoso con CH_2Cl_2 dos veces más antes de combinar los extractos orgánicos, lavarlos con salmuera, secarlos sobre MgSO_4 , filtrarlo y concentrarlos al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite transparente: RMN ^1H (300 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1,78 - 1,91 (m, 4 H) 2,67 (t, J = 6,11 Hz, 2 H) 2,85 (td, J = 6,42, 0,91 Hz, 2 H) 3,50 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 3,71 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 9,53 - 9,58 (m, 1 H); EN^+EM : 156 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 4: Síntesis de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo

Una solución de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo (0,79 g, 2,9 mmol) y 3-(2-oxo-1-piperidinil)propanal (0,56 g, 3,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, en ácido acético glacial (10 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (1,21 g, 5,7 mmol) a 0 °C durante 30 min. Después de agitar durante 30 min más, se añadieron 0,23 g más de 3-(2-oxo-1-piperidinil)propanal y 0,36 g de triacetoxiborohidruro sódico. Después de agitar durante 1 h más, se añadieron 0,145 g más de 3-(2-oxo-1-piperidinil)propanal y 0,3 g de triacetoxiborohidruro sódico y se agitaron a 0 °C durante ½ hora más. La reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con Na_2CO_3 2 N y se extrajo de nuevo el material acuoso 2 x con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 10-100% en hexanos para proporcionar, después de combinar las fracciones puras y de concentrarlas al vacío, el producto en forma de un aceite viscoso transparente. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,25 - 1,31 (m, 3 H) 1,63 - 1,77 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 5,90 Hz, 2 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 3,24 - 3,39 (m, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,26 (c, J = 7,11 Hz, 2 H) 7,08 - 7,16 (m, 3 H) 7,31 (ddd, J = 12,00, 5,33, 3,02 Hz, 2 H) 7,61 (t, J = 5,69 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,82 Hz, 1 H); EN^+EM : 414 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 5: Síntesis de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil][3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo usando procedimientos similares al Ejemplo 336: etapa 3 para proporcionar un aceite viscoso de color rojo: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,08 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,23 - 1,28 (m, 3 H) 1,43 - 1,59 (m, 2 H) 1,60 - 1,70 (m, 4 H) 2,16 (t, J = 4,91 Hz, 1 H) 2,96 - 3,19 (m, 6 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 3,83 - 3,98 (m, 2 H) 4,01-4,16 (m, 2 H) 4,29 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,90 (d, J = 1,82 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 1,82 Hz, 1 H) 12,71 (s a, 1 H); EN^+EM : 528 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 6: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoil][3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo usando procedimientos similares al Ejemplo 336: etapa 4 para proporcionar un sólido de color castaño: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,26 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 6,39 Hz, 2 H) 3,21 (t, J = 5,56 Hz, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 4,08 - 4,16 (m, 2 H) 4,18 (s, 2 H) 4,24 (c, J = 7,14 Hz, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,94 - 7,97 (m, 1 H) 8,49 (d, J = 1,37 Hz, 1 H); EN^+EM : 482 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 7: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 - 1,79 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 6,42 Hz, 2 H) 3,21 (t, J = 5,58 Hz, 2 H) 3,33 - 3,48 (m, 4 H) 3,50 - 3,61 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 4 H) 4,93 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 10,41 (t, J = 5,90 Hz, 1 H); EN⁺EM: 497 (M+H⁺).

Ejemplo 670: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2S)-1-amino-2-propanol, usando procedimiento similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, J = 5,90 Hz, 3 H) 1,64 - 1,80 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 5,69 Hz, 2 H) 3,16 - 3,27 (m, 4 H) 3,34 - 3,49 (m, 2 H) 3,78 - 3,84 (m, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 4 H) 4,96 (d, J = 4,84 Hz, 1 H) 7,11-7,19 (m, 2 H) 7,38- 7,45 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 10,43 (t, J = 5,48 Hz, 1 H) 17,23 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 671: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y metilamina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 - 1,81 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 6,21 Hz, 2 H) 2,91 (d, J = 4,84 Hz, 3 H) 3,20 (t, J = 5,79 Hz, 2 H) 3,38 (c, J = 7,09 Hz, 2 H) 4,16 - 4,25 (m, 4 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,55 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 10,14 (d, J = 4,63 Hz, 1 H) 17,23 (s, 1 H); EN⁺EM: 467 (M+H⁺).

Ejemplo 672: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2R)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato y (2R)-1-amino-2-propanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (t, J = 6,63 Hz, 3 H) 1,66 - 1,80 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 5,79 Hz, 2 H) 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,73 - 3,87 (m, 1 H) 4,17 - 4,24 (m, 4 H) 4,96 (d, J = 4,63 Hz, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 16,84 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 673: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-2-amino-1-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color castaño: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J = 6,74 Hz, 3 H) 1,65 - 1,81 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 5,79 Hz, 2 H) 3,21 (t, J = 5,90 Hz, 2 H) 3,37 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 3,48 (t, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,05 (t, J = 6,00 Hz, 1 H) 4,14 - 4,23 (m, 4 H) 5,00 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 10,31-10,39 (m, 1 H) 17,24 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 674: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2S)-2-amino-1-propanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color castaño: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J = 6,74 Hz, 3 H) 1,65 - 1,80 (m, 6 H) 2,19 (t, J = 5,79 Hz, 2 H) 3,21 (t, J = 5,16 Hz, 2 H) 3,37 (t, J = 7,79 Hz, 2 H) 3,48 (t, J = 5,16 Hz, 2 H) 4,00 - 4,12 (m, 1 H) 4,16 - 4,28 (m, 4 H) 5,00 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,41 (dd, J = 8,74, 5,58 Hz, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,37 (d, J = 8,63 Hz, 1 H) 17,26 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 675: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(propilamino)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558 usando *n*-propilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,10 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,84 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,50 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,96 (2H, m), 1,32 (2H, m), 0,77 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₄H₂₇FN₄O₅+H⁺: 471,2040. Encontrado: 471,2041.

Ejemplo 676: 1-(2-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando *N,N*-dimetiletilendiamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,10 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,85 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,49 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,10 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7 Hz), 2,10 (6H, s); HRMS calc. para C₂₅H₃₀FN₅O₅+H⁺: 500,2300. Encontrado: 500,2307.

Ejemplo 677: 1-{2-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando (aminometil)ciclopropano para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,24 (1H, t, J = 5 Hz), 7,73 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,86 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,52 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,91 (2H, t, J = 7 Hz), 0,80 (1H, m), 0,36 (2H, m), 0,10 (2H, m); HRMS calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₅+H⁺: 483,2040. Encontrado: 483,2040.

Ejemplo 678: 1-{2-[(1,1-Dimetiletil)amino]-2-oxoetil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando *tert*-butilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,26 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,81 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,52 (4H, m), 3,27 (3H, s), 1,19 (9H, s); HRMS calc. para C₂₅H₂₉FN₄O₅+H⁺: 485,2190. Encontrado: 485,2195.

Ejemplo 679: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil) propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-1-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color gris: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 - 1,79 (m, 8 H) 2,21 (t, J = 6,31 Hz, 2 H) 2,82 - 2,87 (m, 1 H) 3,20 - 3,24 (m, 2 H) 3,37 (t, J = 7,23 Hz, 2 H) 3,45 - 3,56 (m, 4 H) 4,17 - 4,25 (m, 3 H) 4,26 - 4,32 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,35 - 7,40 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 680: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-1-(2-[[2-(metiloxi)etil]amino]-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando 2-metoxietilamina para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,28 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,86 (2H, s), 4,10 (2H, s), 3,52 (4H, m), 3,30 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,19 (2H, m); HRMS calc. para C₂₄H₂₇FN₄O₆+H⁺: 487,1990. Encontrado: 487,1989.

Ejemplo 681: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

3,5-Dibromo-2-piridincarbonitrilo. Se disolvió 3,5-dibromopiridina (30,5 g, 0,12 mol) en diclorometano (80 ml) y se añadió metiltrióxorenio (150 mg, 0,603 mmol). Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (27 ml) durante 5 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 40 ml más de peróxido de hidrógeno y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió dióxido de manganeso (100 mg) y la suspensión se agitó 40 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos hasta que se disolvieron los sólidos y después la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó madurar durante 48 horas. Se recogió 1-óxido de 3,5-dibromopiridina (25,09 g, rendimiento del 82%) por filtración al vacío en forma de agujas de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,27 (s, 2 H), 7,56 (s, 1 H).

Se disolvió 1-óxido de 3,5-dibromopiridina (25,09 g, 0,099 mol) en acetonitrilo (200 ml) y se añadieron trietilamina (28 ml, 0,198 mol) y cianuro de trimetilsililo (40 ml, 0,297 mol). La reacción se agitó durante 16 horas y después se diluyó con diclorometano, carbonato sódico acuoso, agua y después se filtró a través de Celite, eluyendo con diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 3:2 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar 3,5-dibromo-2-piridincarbonitrilo (18,98 g, rendimiento del 73%) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 2 Hz, 1 H); EM *m/z* 262 (M+1).

3-Bromo-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo. Se disolvió 3,5-dibromo-2-piridincarbonitrilo (4,52 g, 15,34 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) y se añadieron tetraakis(trifenilfosfina) paladio (0,887 g, 0,767 mmol) y cloruro de 4-fluorobencilcinc (46,02 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1 hora. Se añadieron 12,3 ml más de cloruro de 4-fluorobencilcinc, la reacción se calentó durante 40 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, se añadieron varias gotas de ácido

clorhídrico 1 N y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (elusión en gradiente de acetato de etilo al 0-100%/hexanos) dio 3-bromo-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo (2,54 g, rendimiento del 57%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,15-7,11 (m, 2 H), 7,07-7,02 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H); EM *m/z* 292 (M+1).

5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-2-piridincarbonitrilo. Un matraz seco de 50 ml se cargó con 3-bromo-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarbonitrilo (55,3 mg, 0,190 mmol), carbonato de cesio (87 mg, 0,266 mmol), acetato de paladio (2,1 mg, 0,0095 mmol), rac-BINAP (8,9 mg, 0,0143 mmol), 4-(metiloxi)anilina (28 mg, 0,228 mmol) y tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, eluyendo con diclorometano, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (elusión en gradiente de acetato de etilo al 0-100%/hexanos) dio 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-2-piridincarbonitrilo (52,2 mg, rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88 (s, 1 H), 7,07-7,02 (m, 4 H), 6,98-6,88 (m, 5 H), 6,21 (s, 1 H), 3,82 (s, 2 H); EM *m/z* 334 (M+1).

5-[(4-Fluorofenil)metil]-3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-2-piridincarboxilato de metilo. Se disolvió 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-2-piridincarbonitrilo (505 mg, 1,52 mmol) en etanol (50 ml), se añadió hidróxido sódico al 50% y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se acidificó con ácido clorhídrico 6 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para producir ácido 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-2-piridincarboxílico (560 mg, rendimiento del 95%). RMN ¹H (CDCl₃/metanol-*d*₄) δ 7,95 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,01-6,98 (m, 4 H), 6,93-6,83 (m, 4 H), 3,86 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H); EM *m/z* 353 (M+1).

Se disolvió ácido 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-2-piridincarboxílico (560 mg, 1,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) y se añadieron carbonato potásico (483 mg, 3,50 mmol) y yodometano (0,15 ml, 2,39 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (elusión en gradiente de acetato de etilo al 20-100%/hexanos) dio 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-2-piridincarboxilato de metilo (373 mg, rendimiento del 64%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,22 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,09-7,02 (m, 4 H), 6,96-6,86 (m, 4 H), 3,97 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H); EM *m/z* 367 (M+1).

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo. De una manera similar al ejemplo 128, a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[4-(metiloxi)fenil]amino]-2-piridincarboxilato de metilo (385 mg, 1,05 mmol), se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (418 mg, rendimiento del 92% en 2 etapas). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,44 (s, 1 H), 7,09-6,93 (m, 8 H), 6,74 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H); EM *m/z* 435 (M+1).

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida. De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,115 mmol) y 2-aminoetanol (0,03 ml) se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (47 mg, rendimiento del 89%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,18 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,08-7,02 (m, 4 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 6,91-6,87 (m, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,71 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₅H₂₃FN₃O₅: 464,1616 Encontrado: 464,1617.

Ejemplo 682: 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,115 mmol) y metilamina, se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (48 mg, rendimiento del 97%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,96 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,11-7,05 (m, 4 H), 7,01-6,98 (m, 4 H), 6,77 (s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 2,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₁FN₃O₄: 434,1511 Encontrado: 434,1512.

Ejemplo 683: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 196, a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,115 mmol) y [2-(metiloxi)etil]amina se preparó 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (47 mg, rendimiento del 89%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,14 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,12-7,04 (m, 4 H), 7,00-6,96 (m, 2 H), 6,93-6,89 (m, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,59 (m, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₆H₂₅FN₃O₅: 478,1773 Encontrado: 478,1773.

Ejemplo 684: 1-[2-(Etilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 558, usando una solución de etilamina en THF para dar un sólido de color blanco: RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 10,23 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 5 Hz), 7,74 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,82 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,50 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,03 (2H, m), 0,95 (3H, t, J = 7 Hz); HRMS calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₅+H⁺: 457,1880. Encontrado: 457,1885.

Ejemplo 685: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,44 (dd, J = 14,7, 2,3 Hz, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,98 (dd, J = 14,7, 7,5 Hz, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 3,64-3,55 (m, 4 H), 2,04 (m, 1 H), 1,87-1,79 (m, 2 H), 1,59 (m, 1 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₃H₂₅N₃O₅F (M+H)⁺ 442,1779, encontrado 442,1773.

Ejemplo 686: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 4,47 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,98 (dd, J = 13,9, 7,4 Hz, 1 H), 3,65-3,54 (m, 6 H), 3,38 (s, 3 H), 2,04 (m, 2 H), 1,85-1,78 (m, 4 H), 1,60 (m, 1 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₄H₂₇N₃O₅F (M+H)⁺ 456,1936, encontrado 456,1929.

Ejemplo 687: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-(tetrahydro-2-furanilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 647, para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 4,46 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 4,17-4,00 (m, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,88-1,81 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H); HRMS *m/z* calc. para C₂₂H₂₃N₃O₄F (M+H)⁺ 412,1673, encontrado 412,1665.

Ejemplo 688: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de N-[3,3-bis(etiloxi)propil]-6-clorohexanamida

Este compuesto se preparó a partir de [3,3-bis(etiloxi)propil]amina y cloruro de 6-clorohexanoilo, usando procedimientos similares al Ejemplo 669: etapa 1 para proporcionar un aceite viscoso de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J = 7,09 Hz, 6 H) 1,28 - 1,40 (m, 2 H) 1,44 - 1,56 (m, 2 H) 1,59 - 1,75 (m, 4 H) 2,04 (t, J = 7,23 Hz, 2 H) 3,01-3,09 (m, 2 H) 3,41 (dc, J = 9,55, 7,07 Hz, 2 H) 3,50 - 3,64 (m, 4 H) 4,48 (t, J = 5,69 Hz, 1 H) 7,74 (t, J = 5,33 Hz, 1 H); EN⁺EM: 302 (M+Na⁺).

Etapas 2: Síntesis de 1-[3,3-bis(etiloxi)propil]hexahidro-2H-azepin-2-ona

Este compuesto se preparó a partir de [3,3-bis(etiloxi)propil]amina usando procedimientos similares al Ejemplo 669: etapa 2 para proporcionar un aceite viscoso de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J = 7,02 Hz, 6 H) 1,52 (td, J = 10,28, 5,40 Hz, 4 H) 1,58 - 1,71 (m, 4 H) 2,36 - 2,41 (m, 2 H) 3,24 - 3,30 (m, 2 H) 3,30 (s, 1 H) 3,33 (s, 1 H) 3,42 (dc, J = 9,53, 7,03 Hz, 2 H) 3,55 (dc, J = 9,49, 7,08 Hz, 2 H) 4,45 (t, J = 5,62 Hz, 1 H); EN⁺EM: 266 (M+Na⁺).

Etapas 3: Síntesis de 3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propanal

Este compuesto se preparó 1-[3,3-bis(etiloxi)propil]hexahidro-2H-azepin-2-ona usando procedimientos similares al Ejemplo 669: etapa 3 para proporcionar un aceite de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 - 1,56 (m, 4 H) 1,58 - 1,66 (m, 2 H) 2,38 (td, J = 4,99, 1,74 Hz, 2H) 2,58 (td, J = 6,63, 2,10 Hz, 2H) 3,34 - 3,37 (m, 2H) 3,53 - 3,57 (m, 2H) 9,62 (t, J = 2,10 Hz, 1 H); EN⁺EM: 170 (M+H⁺).

Etapas 4: Síntesis de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil)amino]-2-piridincarboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-amino-5-(4-fluorobencil)-2-piridincarboxilato de etilo y 3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propanal, usando procedimientos similares al Ejemplo 669: etapa 4 para proporcionar un aceite transparente: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,47 - 1,58 (m, 4 H) 1,58 - 1,74 (m, 4 H) 2,36 - 2,44 (m, 2 H) 3,15 (c, J = 6,74 Hz, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 4 H) 3,94 (s, 2 H) 4,26 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,62 (t, J = 5,62 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,82 Hz, 1 H); EN⁺EM: 428 (M+H⁺).

Etapa 5: Síntesis de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoíl][3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]amino]-2-piridincarboxilato de etilo usando procedimientos similares al Ejemplo 336: etapa 3 para proporcionar un aceite viscoso de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 - 1,11 (m, 3 H) 1,22 - 1,29 (m, 3 H) 1,34 - 1,65 (m, 8 H) 2,33 - 2,41 (m, 2 H) 3,02 - 3,07 (m, 2 H) 3,24 (d, J = 7,02 Hz, 2 H) 3,36 (s, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 3,83 - 3,98 (m, 2 H) 4,05 - 4,15 (m, 2 H) 4,21-4,34 (m, 2 H) 7,07 - 7,18 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,90 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 1,97 Hz, 1 H); EN⁺EM: 542 (M+H⁺).

Etapa 6: Síntesis de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 3-[[3-(etiloxi)-3-oxopropanoíl][3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il) propil]amino]-5-[(4-fluorofenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, usando procedimientos similares al Ejemplo 336: etapa 4 para proporcionar un sólido de color castaño: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,47 - 1,60 (m, 4 H) 1,60 - 1,73 (m, 4 H) 2,34 - 2,45 (m, 2 H) 3,34 (dd, J = 11,48, 8,11 Hz, 4 H) 3,39 (s, 1 H) 4,06 - 4,17 (m, 2 H) 4,19 (s, 2 H) 4,24 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,49 (d, J = 1,47 Hz, 1 H); EN⁺EM: 496 (M+H⁺).

Etapa 7: Síntesis de 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2S)-1-amino-2-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 - 1,13 (m, 3 H) 1,55 (d, J = 2,74 Hz, 4 H) 1,63 (s, 2 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 2,41 (d, J = 10,11 Hz, 2 H) 3,19 (s, 1 H) 3,38 (d, J = 6,95 Hz, 5 H) 3,81 (s, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 4 H) 4,96 (d, J = 4,63 Hz, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,44 (t, J = 6,21 Hz, 1 H) 17,21 (s, 1 H); EN⁺EM: 525 (M+H⁺).

Ejemplo 689: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-hidroxi-butil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-amino-1-butanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 - 1,85 (m, 12 H) 2,35 - 2,45 (m, 2 H) 3,40 (ddd, J = 18,53, 12,53, 6,42 Hz, 8 H) 4,15 - 4,23 (m, 4 H) 4,44 (t, J = 5,16 Hz, 1 H) 7,14 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,31 (t, J = 6,11 Hz, 1 H) 17,21 (s, 1 H); EN⁺EM: 539 (M+H⁺).

Ejemplo 690: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 3-amino-1-propanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (d, J = 4,42 Hz, 4 H) 1,60 - 1,76 (m, 6 H) 2,36 - 2,44 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 4 H) 3,39 - 3,52 (m, 4 H) 4,15 - 4,24 (m, 4 H) 4,60 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,14 (ddd, J = 9,00, 6,69, 2,00 Hz, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,33 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 17,23 (s, 1 H); EN⁺EM: 525 (M+H⁺).

Ejemplo 691: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de etil 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato y (2R)-1-amino-2-propanol usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06-1,12 (m, 4 H) 1,54 (d, J = 5,05 Hz, 4 H) 1,60 - 1,75 (m, 4 H) 2,36 - 2,45 (m, 2 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,32 - 3,47 (m, 4 H) 3,82 (ddd, J = 10,84, 6,63, 4,42 Hz, 1 H) 4,15 - 4,24 (m, 4 H) 4,96 (d, J = 4,84 Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,44 (t, J = 5,58 Hz, 1 H) 17,21 (s, 1 H); EN⁺EM: 525 (M+H⁺).

Ejemplo 692: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y [3-(metiloxi)propil]amina, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (d, J = 3,58 Hz, 4 H) 1,64 (d, J = 7,16 Hz, 2 H) 1,69 - 1,75 (m, 2 H) 1,77 - 1,82 (m, 2 H) 2,38 - 2,44 (m, 2 H) 3,24 - 3,26 (m, 3 H) 3,34

- 3,47 (m, 8 H) 4,15 - 4,25 (m, 4 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,40 (dd, J = 8,63, 5,69 Hz, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 10,34 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 17,19 (s, 1 H); EN⁺EM: 539 (M+H⁺).

Ejemplo 693: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(3-hidroxibutil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 5 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 4-amino-2-butanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J = 6,32 Hz, 3 H) 1,37 - 1,87 (m, 10 H) 2,36 - 2,45 (m, 2 H) 3,32 - 3,48 (m, 5 H) 3,63 - 3,77 (m, 2 H) 4,12 - 4,23 (m, 4 H) 4,62 (s, 1 H) 7,14 (ddd, J = 9,05, 6,63, 2,21 Hz, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 1,05 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 10,35 (t, J = 5,69 Hz, 1 H) 17,26 (s, 1 H); EN⁺EM: 539 (M+H⁺).

Ejemplo 694: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 15 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2S)-2-amino-1-propanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J = 6,53 Hz, 3 H) 1,47 - 1,58 (m, 4 H) 1,61-1,74 (m, 4 H) 2,41 (d, J = 11,58 Hz, 2 H) 3,38 (t, J = 6,95 Hz, 4 H) 3,48 (t, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,97 - 4,12 (m, 1 H) 4,15 - 4,27 (m, 4 H) 4,98 - 5,02 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,41 (dd, J = 8,84, 5,69 Hz, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,37 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 17,24 (s, 1 H); EN⁺EM: 525 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 695: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

- 25 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (d, J = 3,58 Hz, 4 H) 1,59 - 1,65 (m, 2 H) 1,65 - 1,81 (m, 4 H) 1,84 - 1,97 (m, 2 H) 2,21 (t, J = 8,21 Hz, 2 H) 2,35 - 2,47 (m, 2 H) 3,24 (t, J = 6,74 Hz, 2 H) 3,35 (td, J = 7,05, 2,95 Hz, 8 H) 4,15 - 4,25 (m, 4 H) 7,14 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,31-7,54 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,31 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 17,15 (s, 1 H); EN⁺EM: 592 (M+H⁺).

30 **Ejemplo 696: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

- 35 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y etanolamina usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (d, J = 5,05 Hz, 4 H) 1,60 - 1,75 (m, 4 H) 2,41 (d, J = 11,16 Hz, 2 H) 3,34 - 3,42 (m, 4 H) 3,45 (t, J = 5,58 Hz, 2 H) 3,53 - 3,63 (m, 2 H) 4,16 - 4,24 (m, 4 H) 4,93 (t, J = 4,21 Hz, 1 H) 7,11-7,18 (m, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,41 (t, J = 6,00 Hz, 1H) 17,20 (s, 1 H); EN⁺EM: 511 (M+H⁺).

Ejemplo 697: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 40 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y N-metilamina en etanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (d, J = 4,42 Hz, 4 H) 1,61-1,77 (m, 4 H) 2,35 - 2,44 (m, 2 H) 2,91 (d, J = 4,84 Hz, 3 H) 3,34 - 3,42 (m, 4 H) 4,14 - 4,23 (m, 4 H) 7,14 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,40 (dd, J = 8,84, 5,48 Hz, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,14 (d, J = 4,63 Hz, 1 H) 17,22 (s, 1 H); EN⁺EM: 481 (M+H⁺).

45 **Ejemplo 698: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida**

- 50 Este compuesto se preparó a partir de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y (2R)-2-amino-1-propanol, usando procedimientos similares al Ejemplo 563 para proporcionar un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J = 6,74 Hz, 3 H) 1,48 - 1,59 (m, 4H) 1,59-1,75 (m, 4 H) 2,35 - 2,47 (m, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 4 H) 3,48 (t, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,99 - 4,12 (m, 1 H) 4,14 - 4,23 (m, 4 H) 4,97 - 5,02 (m, 1 H) 7,14 (ddd, J = 8,95, 6,63, 2,11 Hz, 2 H) 7,24 - 7,54 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,37 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 17,24 (s, 1 H); EN⁺EM: 525 (M+H⁺).

Ejemplo 699: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1-(3-piridinil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 98%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,10 (m, 1 H), 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8, 4,8 Hz, 1H), 7,00-6,90 (m, 4 H), 6,65 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,79 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H); EM m/z 435 (M+1).

Ejemplo 700: N-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-piridinil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 93%. RMN ¹H (metanol-d₄/CDCl₃) δ 10,00 (m, 1 H), 8,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,4,8 Hz, 1H), 6,96-6,85 (m, 4 H), 6,62 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,56-3,42 (m, 4 H); EM m/z 465 (M+1).

Ejemplo 701: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-(3-piridinil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 92%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,77 (s a, 1 H), 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 8, 4,8 Hz, 1 H), 7,00-6,90 (m, 4 H), 6,67 (s, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 2,97 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); EM m/z 405 (M+1).

Ejemplo 702: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-(3-piridinil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 97%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,97 (s a, 1 H), 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,52-8,50 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8, 4,8 Hz, 1 H), 6,99-6,90 (m, 4 H), 6,64 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H); EM m/z 449 (M+1).

Ejemplo 703: N-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-piridinil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 98%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,03 (s a, 1 H), 8,80 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,00-6,91 (m, 4 H), 6,67 (s, 1 H), 6,01 (s a, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 1,95 (s, 3 H); MS m/z 476 (M+1).

Ejemplo 704: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1-[3-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681, en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 98%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,11 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,01-6,91 (m, 4 H), 6,62 (s, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,03 (m, 4 H), 1,63 (m, 4 H), 1,44 (m, 2 H); EM m/z 581 (M+1).

Ejemplo 705: N-(2,3-Dihidroxiopropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 91%. RMN ¹H (metanol-d₄/CDCl₃) δ 9,90 (s a, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,75 d, J = 8 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,86-6,74 (m, 4 H), 6,51 (s, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,64 (s a, 1 H), 3,46-3,28 (m, 4 H), 2,85 (m, 4 H), 1,47 (s a, 4 H), 1,28 (m, 2 H); EM m/z 611 (M+1).

Ejemplo 706: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[3-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 98%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,98 (s a, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,01-6,91 (m, 4 H), 6,62 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,03 (m, 4 H), 1,63 (m, 4 H), 1,45 (m, 2 H); EM m/z 595 (M+1).

Ejemplo 707: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1-[3-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 85%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,77 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 (t,

J = 7,6 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,99-6,91 (m, 4 H), 6,63 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,03-2,96 (m, 7 H), 1,64 (s a, 4 H), 1,44 (m, 2 H); EM *m/z* 551 (M+1).

Ejemplo 708: *N*-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[3-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en ejemplo 681 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 77%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,05 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 7,6, 1 H), 7,75 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,01-6,91 (m, 4 H), 6,64 (s, 1 H), 6,05 (s a, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,03 (m, 4 H), 1,95 (s, 3 H), 1,64 (m, 4 H), 1,45 (m, 2 H); EM *m/z* 622 (M+1).

10 **Ejemplo 709:** 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-hidroxietyl)-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (a, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 6,99 (m, 2 H), 4,35 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,97 (m, 2 H), 2,99 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); EM *m/z* 372 (M+1).

15 **Ejemplo 710:** 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-hidroxietyl)-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,24 (a, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 6,99 (m, 2 H), 4,36 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,96 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H); EM *m/z* 416 (M+1).

20 **Ejemplo 711:** *N*-[2-(Acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,24 (a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 6,95 (m, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,82 (m, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 1,91 (s, 3 H); EM *m/z* 443 (M+1).

Ejemplo 712: 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*,1-bis(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

- 30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 10,28 (a, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 6,95 (m, 2 H), 4,28 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H); EM *m/z* 402 (M+1).

Ejemplo 713: 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 4,23 (dd, J = 14,4, 6,8 Hz, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,62-3,51 (m, 4 H); EM *m/z* 432 (M+1).

Ejemplo 714: 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida.

- 40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (a, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 4,42 (dd, J = 14,8, 6,0 Hz, 1 H), 4,17 (dd, J = 14,8, 6,0 Hz, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 3,66-3,50 (m, 6 H), 3,39 (s, 3 H); EM *m/z* 446 (M+1).

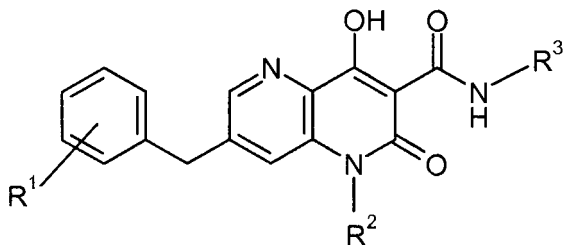
45 **Ejemplo 715:** 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 647 para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,90 (a, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 4,43 (dd, J = 14,8, 6,4 Hz, 1 H), 4,17 (dd, J = 14,8, 6,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,94 (m, 1 H), 3,62 (dd, J = 12,0, 3,6 Hz, 1 H), 3,51 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); EM *m/z* 402 (M+1).

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

- 5 R^1 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, CN, $N(R^aR^b)$, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno y alcoxi C_{1-8} ;
- R^2 está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo, cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} , heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , halógeno, CN, NO_2 , OR^a , $N(R^aR^b)$, $S(O)_mR^a$, SR^a , $OS(O)_mR^a$, $S(O)_mOR^a$, $OS(O)_mOR^a$, $N(R^a)S(O)_mR^b$, $S(O)_mN(R^aR^b)$, $N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b)$, $OS(O)_mN(R^aR^b)$, $N(R^a)S(O)_mOR^b$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)R^b$, $C(O)N(R^aR^b)$, $N(R^a)C(O)N(R^aR^b)$, $OC(O)N(R^aR^b)$, $N(R^a)C(O)OR^b$, $C(NR^aR^b)=N(R^a)$, $N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a)$, $C(SR^a)=N(R^b)$, $C(OR^a)=N(R^b)$, $N(R^a)C(SR^a)=N(R^b)$ y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ;
- 10 u opcionalmente, cuando R^2 es cicloalquilo C_{5-7} , aralquilo C_{6-14} , cicloalqueno C_{5-7} , arilo C_{6-14} o heterociclo R^2 puede estar condensado con anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 5-7 miembros;
- R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO_2 , OR^c , CN, $N(R^cR^d)$, $C(O)R^c$, $C(O)C(O)R^c$, $C(O)N(R^cR^d)$, $C(O)C(O)N(R^cR^d)$, $S(O)_mR^c$, SR^c , $S(O)_mN(R^cR^d)$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos
- 20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} , CN, NO_2 , OR^c , $N(R^cR^d)$, $S(O)_mR^c$, SR^c , $OS(O)_mR^c$, $S(O)_mOR^c$, $OS(O)_mOR^c$, $N(R^c)S(O)_mR^d$, $S(O)_mN(R^cR^d)$, $N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d)$, $OS(O)_mN(R^cR^d)$, $N(R^c)S(O)_mOR^d$, $C(O)R^c$, $OC(O)R^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)OR^c$, $N(R^c)C(O)R^d$, $C(O)N(R^cR^d)$, $N(R^c)C(O)N(R^cR^d)$, $OC(O)N(R^cR^d)$, $N(R^c)C(O)OR^d$, $C(NR^cR^d)=N(R^c)$, $C(SR^c)=N(R^d)$, $C(OR^c)=N(R^d)$ y heterociclo; opcionalmente, R^a y R^b pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, $C(R^cR^d)$, $C(O)$, $S(O)_m$ o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;
- 25 R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} o heterociclo;
- Opcionalmente, R^c y R^d pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, $C(O)$ y $S(O)_m$ o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;
- 30 R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , $N(R^aR^b)$ o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , halógeno, oxo, CN, NO_2 , OR^a , $N(R^aR^b)$, $S(O)_mR^a$, SR^a , $OS(O)_mR^a$, $S(O)_mOR^a$, $OS(O)_mOR^a$, $N(R^a)S(O)_mR^b$, $S(O)_mN(R^aR^b)$, $N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b)$, $OS(O)_mN(R^aR^b)$, $N(R^a)S(O)_mOR^b$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)R^b$, $C(O)N(R^aR^b)$, $N(R^a)C(O)N(R^aR^b)$, $OC(O)N(R^aR^b)$, $N(R^a)C(O)OR^b$, $C(NR^a)=N(R^b)$, $C(SR^a)=N(R^b)$, $C(OR^a)=N(R^b)$, $N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a)$, $N(R^a)C(SR^a)=N(R^b)$, $N(R^a)C(OR^a)=N(R^b)$, y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ;
- 35 m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que:

- 45 (a) cuando R^1 y R^2 son los dos hidrógenos, entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} sustituido con $N(R^aR^b)$, en el que R^a y R^b son ambos alquilo C_{1-8} ;
- (b) cuando R^1 es halógeno y R^2 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con $C(O)R^a$ en el que R^a es alquilo C_{1-8} o R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con $S(O)_mR^a$ en el que R^a es alquilo C_{1-8} y m es 2, entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con OR^a en el que R^a es alquilo C_{1-8} ; y

en la que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado compuesto de

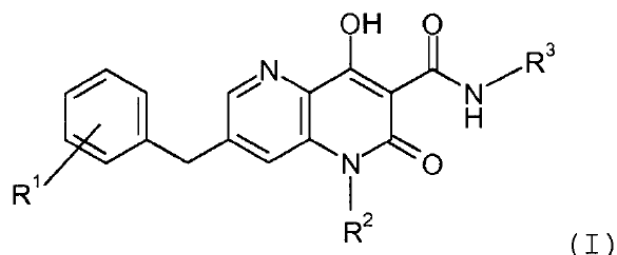
3-6 carbonos en cualquier configuración químicamente estable;

el término "alqueno" solo o junto con cualquier otro término, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono;

el término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de configuración lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena; y

el término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1



en la que:

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es

(a) hidrógeno;

(b) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , $N(R^aR^b)$, $C(O)R^a$, $C(O)N(R^aR^b)$, o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ; o

(c) aralquilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con $S(O)_mR^a$ o R^a ; en el que m es 2;

R^3 es

(a) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , SR^a , $C(O)N(R^aR^b)$, $NR^aC(O)R^b$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ;

(b) cicloalquilo C_{3-7} ;

(c) haloalquilo C_{1-8} ;

(d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o

(e) $N(R^aR^b)$;

en las que: R^a y R^b son independientemente hidrógeno, OR^c , SR^c , alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-14} o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} ,

alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} , CN, NO_2 , OR^c , $N(R^cR^d)$, $S(O)_mR^c$, SR^c , $OS(O)_mR^c$, $S(O)_mOR^c$, $OS(O)_mOR^c$, $N(R^c)S(O)_mR^d$, $S(O)_mN(R^cR^d)$, $N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d)$, $OS(O)_mN(R^cR^d)$, $N(R^c)S(O)_mOR^d$, $C(O)R^c$, $OC(O)R^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)OR^c$, $N(R^c)C(O)R^d$, $C(O)N(R^cR^d)$, $N(R^c)C(O)N(R^cR^d)$, $OC(O)N(R^cR^d)$, $N(R^c)C(O)OR^d$, $C(NR^cR^d)=N(R^c)$, $C(SR^c)=N(R^d)$, $C(OR^c)=N(R^d)$ y heterociclo;

en los que R^c es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} o heterociclo;

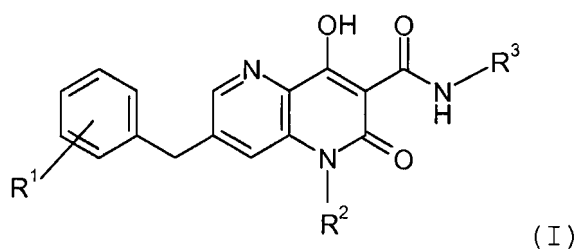
R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-14} o heterociclo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que

(a) cuando R^1 y R^2 son los dos hidrógenos, entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} sustituido con $N(R^aR^b)$, en el que R^a y R^b son ambos alquilo C_{1-8} ;

(b) cuando R^1 es halógeno y R^2 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con $C(O)R^a$, en el que R^a es alquilo C_{1-8} , entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con OR^a , en el que R^a es alquilo C_{1-8} .

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1



en la que:

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es

- 5 (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , $N(R^aR^b)$, $C(O)R^a$, $C(O)N(R^aR^b)$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ; o
 (c) aralquilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con $S(O)_mR^a$ o R^a ; en el que m es 2;

R^3 es

- 10 (a) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , SR^a , $C(O)N(R^aR^b)$, $NR^aC(O)R^b$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ;
 (b) cicloalquilo C_{1-7} ;
 (c) haloalquilo C_{1-8} ;
 (d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
 15 (e) $N(R^aR^b)$;

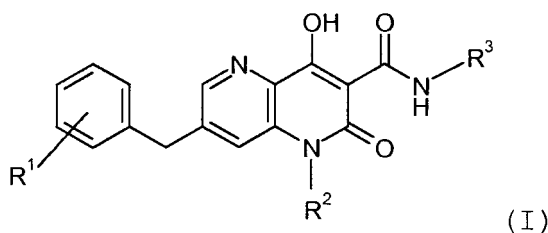
en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO_2 , OR^c , $C(O)R^c$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OR^c , arilo C_{6-14} o heterociclo;

en los que R^c es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o arilo C_{6-14} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que

- 20 (a) cuando R^1 y R^2 son los dos hidrógeno, entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} sustituido con $N(R^aR^b)$, en el que R^a y R^b son ambos alquilo C_{1-8} ;
 (b) cuando R^1 es halógeno y R^2 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con $C(O)R^a$, en el que R^a es alquilo C_{1-8} , entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con OR^a , en el que R^a es alquilo C_{1-8} ;

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1



en la que:

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es

- 30 (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)R^a$ en el que R^a es heterociclo, o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
 (c) aralquilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con $S(O)_mR^a$ en el que R^a es alquilo C_{1-8} y m es 2;

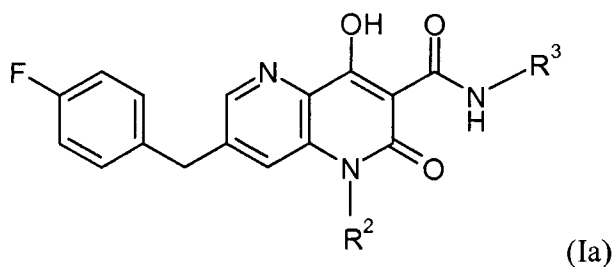
R^3 es

- 35 (a) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , SR^a , $C(O)N(R^aR^b)$, $NR^aC(O)R^b$, o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ; en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO_2 , OR^c , $C(O)R^c$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OR^c , arilo C_{6-14} o heterociclo;
 (b) cicloalquilo C_{3-7} ;

- (c) haloalquilo C₁₋₈;
 (d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
 (e) N(R^aR^b) en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, C(O)R^c, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con OR^c, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

- 5 en el que R^c es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₄;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1



en la que:

- 10 R² está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₈₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₈₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, halógeno, CN, NO₂, OR^a, N(R^aR^b), S(O)_mR^a, SR^a, OS(O)_mR^a, S(O)_mOR^a, OS(O)_mOR^a, N(R^a)S(O)_mR^b, S(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b), OS(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mOR^b, C(O)R^a, OC(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^b, C(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)N(R^aR^b), OC(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)OR^b, C(NR^aR^b)=N(R^a), N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a), C(SR^a)=N(R^b), C(OR^a)=N(R^b), N(R^a)C(SR^a)=N(R^b) y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a;
- 15 u opcionalmente, cuando R² es cicloalquilo C₅₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, cicloalqueno C₅₋₇, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo R² puede estar condensado con anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 5-7 miembros;
- 20 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, CN, N(R^cR^d), C(O)R^c, C(O)C(O)R^c, C(O)N(R^cR^d), C(O)C(O)N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, S(O)_mN(R^cR^d), alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, CN, NO₂, OR^c, N(R^cR^d), S(O)_mR^c, SR^c, OS(O)_mR^c, S(O)_mOR^c, OS(O)_mOR^c, N(R^c)S(O)_mR^d, S(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d), OS(O)_mN(R^cR^d), N(R^c)S(O)_mOR^d, C(O)R^c, OC(O)R^c, C(O)OR^c, OC(O)OR^c, N(R^c)C(O)R^d, C(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)N(R^cR^d), OC(O)N(R^cR^d), N(R^c)C(O)OR^d, C(NR^cR^d)=N(R^c), C(SR^c)=N(R^d), C(OR^c)=N(R^d) y heterociclo;
- 25 opcionalmente, R^a y R^b pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, C(R^cR^d), C(O), S(O)_m o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;
- 30 R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, aralquilo C₆₋₁₄, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;
- 35 opcionalmente, R^c y R^d pueden estar engarzados a través de uno o más átomos de carbono en el anillo y/o heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O, C(O) y S(O)_m o S para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros;
- 40 R³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, N(R^aR^b) o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₇, alquino C₃₋₆, halógeno, oxo, CN, NO₂, OR^a, N(R^aR^b), S(O)_mR^a, SR^a, OS(O)_mR^a, S(O)_mOR^a, OS(O)_mOR^a, N(R^a)S(O)_mR^b, S(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b), OS(O)_mN(R^aR^b), N(R^a)S(O)_mOR^b, C(O)R^a, OC(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^b, C(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)N(R^aR^b), OC(O)N(R^aR^b), N(R^a)C(O)OR^b, C(NR^a)=N(R^b), C(SR^a)=N(R^b), C(OR^a)=N(R^b), N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a), N(R^a)C(SR^a)=N(R^b), N(R^a)C(OR^a)=N(R^b), y heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a;
- 45 m es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que:

cuando R² es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con C(O)R^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈, o R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con S(O)_mR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈ y m es 2, entonces R³ no puede ser alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con OR^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₈.

6. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 5, en la que:

R^2 es

- 5 (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , $N(R^aR^b)$, $C(O)R^a$, $C(O)N(R^aR^b)$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ; o
 (c) aralquilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con $S(O)_mR^a$ o R^a ; en el que m es 2;

R^3 es

- 10 (a) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , SR^a , $C(O)N(R^aR^b)$, $NR^aC(O)R^b$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ;
 (b) cicloalquilo C_{3-7} ;
 (c) haloalquilo C_{1-8} ;
 (d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
 (e) $N(R^aR^b)$;

- 15 en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, OR^c , SR^c , alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-14} o heterociclo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} , CN , NO_2 , OR^c , $N(R^cR^d)$, $S(O)_mR^c$, SR^c , $OS(O)_mR^c$, $S(O)_mOR^c$, $OS(O)_mOR^c$, $N(R^c)S(O)_mR^d$, $S(O)_mN(R^cR^d)$, $N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d)$, $OS(O)_mN(R^cR^d)$, $N(R^c)S(O)_mOR^d$, $C(O)R^c$, $OC(O)R^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)OR^c$, $N(R^c)C(O)R^d$, $C(O)N(R^cR^d)$, $N(R^c)C(O)N(R^cR^d)$, $OC(O)N(R^cR^d)$, $N(R^c)C(O)OR^d$, $C(NR^cR^d)=N(R^c)$, $C(SR^c)=N(R^d)$, $C(OR^c)=N(R^d)$ y heterociclo; en los que R^c es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} o heterociclo;

- R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , aralquilo C_{6-14} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-7} , alquino C_{3-6} , arilo C_{6-14} o heterociclo;

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando R^2 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con $C(O)R^a$, en el que R^a es alquilo C_{1-8} , entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con OR^a , en el que R^a es alquilo C_{1-8} .

7. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 5, en la que:

R^2 es

- 30 (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , $N(R^aR^b)$, $C(O)R^a$, $C(O)N(R^aR^b)$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ; o
 (c) aralquilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con $S(O)_mR^a$ o R^a ; en el que m es 2;

R^3 es

- 35 (a) alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , OR^a , SR^a , $C(O)N(R^aR^b)$, $NR^aC(O)R^b$ o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a ;
 (b) cicloalquilo C_{3-7} ;
 (c) haloalquilo C_{1-8} ;
 (d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
 40 (e) $N(R^aR^b)$;

en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO_2 , OR^c , $C(O)R^c$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OR^c , arilo C_{6-14} o heterociclo;

en los que R^c es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o arilo C_{6-14} ;

- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando R^2 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con $C(O)R^a$, en el que R^a es alquilo C_{1-8} , entonces R^3 no puede ser alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con OR^a , en el que R^a es alquilo C_{1-8} .

8. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 5, en la que:

R^2 es

- 50 (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)R^a$ en el que R^a es heterociclo, o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o
 (c) aralquilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con $S(O)_mR^a$, en el que R^a es alquilo C_{1-8} y m es 2;

R^3 es

(a) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, OR^a, SR^a, C(O)N(R^aR^b), NR^aC(O)R^b, o heterociclo opcionalmente sustituido con oxo o R^a; en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, C(O)R^c, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con OR^c, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

(b) cicloalquilo C₃₋₇;

(c) haloalquilo C₁₋₈;

(d) heterociclo opcionalmente sustituido con oxo; o

(e) N(R^aR^b), en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, C(O)R^c, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con OR^c, arilo C₆₋₁₄ o heterociclo;

en los que R^c es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R¹ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, CN, N(R^aR^b), alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno y alcoxi C₁₋₈; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en la que R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con C(O)N(R^aR^b), en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈ y R³ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con OR^a, en el que OR^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₈, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-bencil-N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-N,4-dihidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-morfolin-4-ilet)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

4-Hidroxi-N-(2-metilpropil)-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Cicloheptil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

4-Hidroxi-N-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

4-Hidroxi-2-oxo-N-(2-fenilet)-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

4-Hidroxi-2-oxo-N-(1-fenilet)-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-(2-Furanilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

4-Hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-N-(2-tienilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclobutil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-N-(2-furanilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

(±)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(tetrahydro-2-furinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(4-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-(3-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-N-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(5-Fluoro-2-piridinil)metil]-4-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-N-[2-(2-piridinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

Bencil-N-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-N-ciclopropil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-N-ciclobutil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-N-(2-furilmetil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-N-ciclopropil-4-hidroxi-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-

carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

5 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-*N*-ciclobutil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-*N*-ciclobutil-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

10 7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-*N*-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-*N*-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

15 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-*N*-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

20 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-(2-Furanilmetil)-4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

4-Hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

25 *N*-Ciclobutil-4-hidroxi-1-[(4-nitrofenil)metil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-[(4-Aminofenil)metil]-*N*-ciclobutil-4-hidroxi-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

30 *N*-Ciclopropil-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

35 4-Hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-[(5-Fluoro-2-piridinil)metil]-4-hidroxi-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

40 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-Bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

45 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

Sal sódica de 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

55 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-3-[(metilamino)carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;

7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

60 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(2-(metiloxi)etil)amino]carbonil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;

- 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-3-([(2*R*)-2-hidroxiopropil]amino)carbonil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;
 5 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(2-Amino-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 10 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi)etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(4-Fluorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-([(2-hidroxi)etil]amino)carbonil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;
N-[(2*R*)-2,3-Dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxi)etil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 15 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-3-([(2-(metiloxi)etil]amino)carbonil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico;
 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 20 1-Etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-3-([(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)carbonil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-4-olato sódico; y

sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 7-Bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxi)etil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 25 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 30 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-[2-(Etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 35 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 (±)-1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 40 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi)etil)-1-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxiopropil)-*N*-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 45 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxiopropil)-*N*-[2-[(1-metiletil)sulfonil]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(Ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 50 1-[2-[(Dimetilamino)carbonil](metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi)etil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi)etil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 55 7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxi)etil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1,3-tiazolidin-3-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 60 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi)butil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-1-{2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil}-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

7-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 N-ciclopropil-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-morfolin-4-iletel)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-7-(fenilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(5-fluoro-2-piridinil)metil]-4-hidroxi-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxoprolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-bencil-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-[(2-hidroxi)etil]oxi]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-etil)-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 (±)-7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-hidroxi-1-metiletil]-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 (±)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-hidroxipropil]-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 N-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

- 5 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 10 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxibutil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1*H*-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 15 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 20 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- (±)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- (±)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- (±)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 30 1-(2-amino-2-oxoetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 35 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(2-metilpropil)-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-(ciclopropilmetil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 40 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- (±)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- (±)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 50 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- (±)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 55 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 60 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-[2-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- (±)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-

- naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-*N*-[2-(etiloxi)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 5 1-[2-(dietilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 10 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-[(2-hidroxi)etil]oxi]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 15 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-(2,3-dihidroxi-2-propil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 20 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi)etil]-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-[(1-metiletil)oxi]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 25 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-2-propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 (±)-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-[2-[(dimetilamino)sulfonil]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 30 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-[2-(acetilamino)etil]-1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 35 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi)etil]-1-(3-hidroxi-2-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-1-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxi-2-propil)-*N*-[2-[metil(metilsulfonil)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 40 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 45 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-1-(3-hidroxi-2-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxi-2-propil)-*N*-[2-[(1-metiletil)sulfonil]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(3-hidroxi-2-propil)-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 50 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-2-propil)-1-(3-hidroxi-2-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-2-propil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 55 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-2-propil]-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(3-metoxipropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 60 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2-propil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(acetil(metil)amino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 65 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-

- naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-{2-[(dimetilamino)carbonil](metil)amino}etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[3-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)propil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-[2-(acetilamino)etil]-1-butil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(acetilamino)etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
N-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(2-{[(dimetilamino)carbonil]amino}etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(2-{[(dimetilamino)carbonil]amino}etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(2-{[(dimetilamino)carbonil]amino}etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(2-{[(dimetilamino)carbonil]amino}etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-(2-{[(dimetilamino)carbonil]amino}etil)-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(3,4-difluorofenil)metil]-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(3,4-difluorofenil)metil]-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 {2-[7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-3-[(3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)amino]carbonil]-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il}etil}carbamato de metilo;
N-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(metiloxi)etil]propil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)butil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-[acetil(metil)amino]etil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-etil-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[1-metil-2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(4-hidroxibutil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

- 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-ilet)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 5 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-oxo-2-(1,3-tiazolidin-3-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-{2-[etil(metil)amino]-2-oxoetil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 10 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-[etil(metiloxi)amino]-2-oxoetil]-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 15 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 20 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-1-[3-(metiloxi)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 25 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 30 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-1-[2-(2-oxo-1-piperidinil)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 35 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 40 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-1-[2-[(metiloxi)amino]-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil]-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 45 1-ciclopropil-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 50 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-1-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 55 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxo-1-piperidinil)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetil}-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 60 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-(2-{[2-(metiloxi)etil]amino}-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxiopropil)-1-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 1-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
- 65 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1*H*-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

- 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(2R)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 5 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(3-hidroxibutil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 10 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1-[3-(2-oxohexahidro-1H-azepin-1-il)propil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y
- 15 sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en
- 7-bencil-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 20 7-[(5-fluoro-2-piridinil)metil]-4-hidroxi-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-oxo-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 25 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(metiloxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 30 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-1-metil-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 7-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y
- 35 sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre 7-[(4-Fluorofenil)metil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida; 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-7-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-*N*-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 40 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal sódica.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.
21. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en el que la infección viral es una infección por VIH.
- 45 22. Un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en terapia médica.
23. Uso de un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus.
24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23 en el que la infección viral es una infección por VIH.
- 50 25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 en forma de un comprimido o cápsula.
27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 en forma de un líquido o suspensión.
28. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las composiciones 1 a 18 y otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.

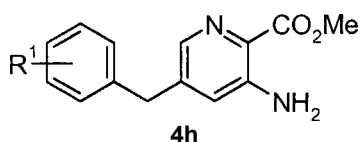
29. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 28 en la que la infección viral es una infección por VIH.

30. Una composición de acuerdo con la reivindicación 25, en la que dicha composición comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-[2,3-bis(hidroxiometil) ciclobutil] guanina [(-) BHCG, SQ-34514, lobucavir], 9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hidroxiometil)2-oxetanosil]adenina (oxetanocin-G), TMC-114, BMS-232632, nucleósidos acíclicos [por ejemplo aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir], fosfonatos de nucleósidos acíclicos [por ejemplo (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil) citosina (HPMPC), ácido [[(2-(6-amino-9H-purin-9-il)etoxi]metil]fosfiniliden]bis(oximetileno)-2,2-dimetil propanoico (bis-POM PMEA, adefovir dipivoxil), ácido [[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico (tenofovir), bis-(isopropoxicarboniloximetil) éster del ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico (bis-POC-PMPA)], inhibidores de ribonucleótido reductasa (por ejemplo 2-acetilpiridina 5-[(2-cloroanilil) tiocarbonil] tiocarbonhidrazona e hidroxiurea), inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT, zidovudina), 2',3'-didesoxicidina (ddC, zalcitabina), 2',3'-didesoxiinosina (ddI, didanosina), 2',3'-dideshidrotimidina (d4T, estavudina), (-)-beta-D-2,6-diaminopurina dioxolano (DAPD), 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina-5'-H-fosfonato (fosfonovir), 2'-desoxi-5-yodo-uridina (idoxuridina), (-)-*cis*-1-(2-hidroxiometil)-1,3-oxatolano 5-il)-citosina (lamivudina) o *cis*-1-(2-(hidroxiometil)-1,3-oxatolano-5-il)-5-fluorocitosina (FTC), 3'-desoxi-3'-fluorotimidina, 5-cloro-2',3'-didesoxi-3'-fluorouridina, (-)-*cis*-4-[2-amino-6-(ciclo-propilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopentano-1-metanol (abacavir), 9-[4-hidroxi-2-(hidroxiometil)but-1-il]-guanina (H2G), ABT-606 (2HM-H2G) y ribavirina), inhibidores de proteasa (por ejemplo indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, fosamprenavir, (R)-*N*-*terc*-butil-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-*N*-[(R)-2-*N*-(isoquinolin-5-iloxiacetil)amino-3-metiltio-propanoil] amino-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida (KNI-272), 4R-(4alfa,5alfa,6beta))-1,3-bis[(3-aminofenil)metil]hexahidro-5,6-dihidroxi-4,7-bis(fenilmetil)-2H-1,3-diazepin-2-ona dimetanosulfonato (mozenavir), 3-[1-[3-[2-(5-trifluorometilpiridinil)-sulfonilamino]fenil]propil]-4-hidroxi-6alfa-fenil-6beta-propil-5,6-dihidro-2-piranona (tipranavir), *N*'-[2(S)-Hidroxi-3(S)-[*N*-(metoxicarbonil)-1-*terc*-leucilamino]-4-fenilbutil-*N*^{alfa}-(metoxicarbonil)-*N*'-[4-(2-piridil)benzil]-L-*terc*-leucilhidrazida (BMS-232632), 3-(2(S)-Hidroxi-3(S)-[3-hidroxi-2-metilbenzamido]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-*N*-(2-metilbenzil)tiatzolidin-4(R)-carboxamida (AG-1776), *N*-(2(R)-hidroxi-1 (S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(1-(4-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-*N*'-(*terc*-butil carboxamido)piperazinil) pentanamida (MK-944A) y GW 433908), interferones tales como interferón α , inhibidores de la excreción renal tales como probenecid, inhibidores del transporte de nucleósidos tales como dipiridamol; pentoxifilina, *N*-acetilcisteína (NAC), Procisteína, tricosantina- α , ácido fosfonofórmico, así como inmunomoduladores tales como interleucina II o timosina, factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos, eritropoyetina, CD4 soluble y derivados modificados genéticamente de los mismos, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), por ejemplo, TMC-120, TMC-125, nevirapina (BI-RG-587), alfa-((2-acetil-5-metilfenil)amino)-2,6-dicloro-benzenacetamida (lovirida), monometansulfonato de 1-[3-(isopropil amino)-2-piridil]-4-[5-(metansulfonamida)-1H-indol-2-ilcarbonyl] piperazina (delavirdina), (10R, 11S, 12S)-12-Hidroxi-6, 6, 10, 11-tetrametil-4-propil- 11,12-dihidro-2H, 6H, 10H-benzo(1, 2-b:3,4-b':5, 6-b'')tripiran-2-ona ((+) calanolida A), (4S)-6-Cloro-4-[1E]-ciclopropil etenil)-3,4- dihidro-4-(trifluorometil)-2(1H)-quinazolinona (DPC-083), 1-(etoxi metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)- 2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (MKC-442), 5-(3,5-dicloro fenil)tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H imidazol- 2-ilmetil carbamato (capravirina), antagonistas de la glucoproteína 120 [por ejemplo PRO-2000, PRO-542 y 1,4- bis[3-[(2,4-diclorofenil) carbonil amino]-2-oxo-5,8-disodiosulfanil]naftalil-2,5-dimetoxifenil-1, 4-dihidrazona (FP-21399)], antagonistas de citoquinas [por ejemplo, reticulosa (Producto-R), 1,1'-azobis-formamida (ADA) y 1,11-(1,4-fenilenbis(metilen)) octahidrocloreuro de bis-1,4,8,11-tetraazaciclodecanol (AMD-3100)] e inhibidores de fusión, por ejemplo T-20 y T-124.

31. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 28, en la que dicho agente terapéutico está seleccionado entre el grupo que consiste en (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-[2,3-bis(hidroxiometil) ciclobutil] guanina [(-) BHCG, SQ-34514, lobucavir], 9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hidroxiometil)2-oxetanosil]adenina (oxetanocin-G), nucleósidos acíclicos [por ejemplo aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir], fosfonatos de nucleósidos acíclicos [por ejemplo (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil) citosina (HPMPC), ácido [[(2-(6-amino-9H-purin-9-il)etoxi]metil]fosfiniliden]bis(oximetileno)-2,2-dimetil propanoico (bis-POM PMEA, adefovir dipivoxil), ácido [[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico (tenofovir), bis-(isopropoxicarboniloximetil)éster del ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico (bis-POC-PMPA)], inhibidores de ribonucleótido reductasa (por ejemplo 2-acetilpiridina 5-[(2-cloroanilil) tiocarbonil] tiocarbonhidrazona e hidroxiurea), inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT, zidovudina), 2',3'-didesoxicidina (ddC, zalcitabina), 2',3'-didesoxiinosina (ddI, didanosina), 2',3'-dideshidrotimidina (d4T, estavudina), (-)-beta-D-2,6-diaminopurina dioxolano (DAPD), 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina-5'-H-fosfonato (fosfonovir), 2'-desoxi-5-yodo-uridina (idoxuridina), como (-)-*cis*-1-(2-hidroxiometil)-1,3-oxatolano 5-il)-citosina (lamivudina) o *cis*-1-(2-(hidroxiometil)-1,3-oxatolano-5-il)-5-fluorocitosina (FTC), 3'-desoxi-3'-fluorotimidina, 5-cloro-2',3'-didesoxi-3'-fluorouridina, (-)-*cis*-4-[2-amino-6-(ciclo-propilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopentano-1-metanol (abacavir), 9-[4-hidroxi-2-(hidroxiometil)but-1-il]-guanina (H2G), ABT-606 (2HM-H2G) y ribavirina), inhibidores de proteasa (por ejemplo indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, (R)-*N*-*terc*-butil-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-*N*-[(R)-2-*N*-(isoquinolin-5-iloxiacetil)amino-3-metiltio-propanoil] amino-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida (KNI-272), 4R-(4alfa,5alfa,6beta))-1,3-bis[(3-aminofenil)metil]hexahidro-5,6-dihidroxi-4,7-bis(fenilmetil)-2H-1,3-diazepin-2-ona dimetanosulfonato (mozenavir), 3-[1-[3-[2-(5-trifluorometilpiridinil)-sulfonilamino]fenil]propil]-4-hidroxi-6alfa-fenil-6beta-propil-5,6-dihidro-2-piranona (tipranavir), *N*'-[2(S)-Hidroxi-3(S)-[*N*-(metoxicarbonil)-1-*terc*-leucilamino]-4-fenilbutil-*N*^{alfa}-(metoxicarbonil)-*N*'-[4-(2-piridil)benzil]-L-*terc*-leucilhidrazida (BMS-232632), 3-(2(S)-

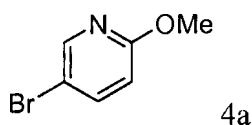
Hidroxi-3(S)-(3-hidroxi-2-metilbenzamido)-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-N-(2-metilbenzil)tiiazolidin-4(R)-carboxamida (AG-1776), N-(2(R)-hidroxi-1 (S)-indanil)-2(R)-fenil-metil-4(S)-hidroxi-5-(1-(1-(4-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-N'-(terc-butyl carboxamido)piperazinil) pentanamida (MK-944A) y GW 433908), interferones tales como interferón α , inhibidores de la excreción renal tales como probenecid, inhibidores del transporte de nucleósidos tales como dipiridamol; pentoxifilina, N-acetilcisteína (NAC), Procisteína, tricosantina- α , ácido fosfonofórmico, así como inmunomoduladores tales como interleucina II o timosina, factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos, eritropoyetina, CD₄ soluble y derivados modificados genéticamente de los mismos, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) [por ejemplo, nevirapina (BI-RG-587), alfa-((2-acetil-5-metilfenil)amino)-2,6-dicloro-benzenacetamida (lovirida), monometansulfonato de 1-[3-(isopropil amino)-2-piridil]-4-[5-(metansulfonamida)-1H-indol-2-ilcarbonil] piperazina (delavirdina), (10R, 11S, 12S)-12-Hidroxi-6, 6, 10, 11-tetrametil-4-propil-11,12-dihidro-2H, 6H, 10H-benzo(1, 2-b:3,4-b':5, 6-b'')tripiran-2-ona ((+) calanolida A), (4S)-6-Cloro-4-[1E]-ciclopropil etenil)-3,4- dihidro-4-(trifluorometil)-2(1H)-quinazolinona (DPC-083), 1-(etoxi metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (MKC-442), 5-(3,5-dicloro fenil)tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H imidazol-2-ilmetil carbamato (capravirina)], antagonistas de la glucoproteína 120 [por ejemplo PRO-2000, PRO-542 y 1,4- bis[3-[(2,4-diclorofenil) carbonil amino]-2-oxo-5,8-disodiosulfanil]naftalil-2,5-dimetoxifenil-1, 4-dihidrazona (FP-21399)], antagonistas de citoquinas [por ejemplo, reticulosa (Producto-R), 1,1'-azobis-formamida (ADA) y 1,11-(1,4-fenilenbis(metilen)) octahidrocloruro de bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (AMD-3100)] e inhibidores de fusión (por ejemplo T-20 y T-1249).

32. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula 4h



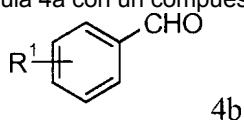
en la que R¹ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, CN, N(R^aR^b), alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno y alcoxi C₁₋₈, en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, NO₂, OR^c, C(O)R^c, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con OR^c, arilo C₆₋₁₄, S(O)₂mR^c o heterociclo, en los que R^c es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₄ y en el que m es 1 o 2; que comprende:

(a) tratar un compuesto de fórmula 4a

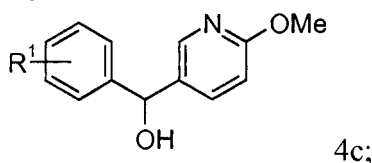


con reactivos de alquil litio o magnesio;

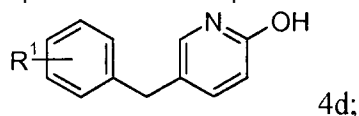
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4a con un compuesto de fórmula 4b



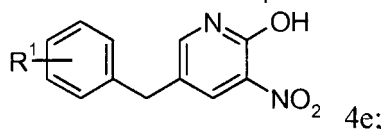
para formar un compuesto de fórmula 4c



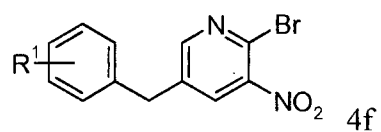
(c) reducir un compuesto de fórmula 4c para formar un compuesto de fórmula 4d



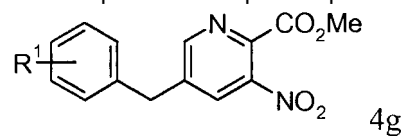
(d) nitrar un compuesto de fórmula 4d en un disolvente ácido para formar un compuesto de fórmula 4e



(e) tratar un compuesto de fórmula 4e con oxibromuro de fósforo en un disolvente inerte para formar un compuesto de fórmula 4f



(f) carbonilar un compuesto de fórmula 4f en presencia de paladio para formar un compuesto de fórmula 4g



(g) reducir un compuesto de fórmula 4 g para formar un compuesto de fórmula 4h.