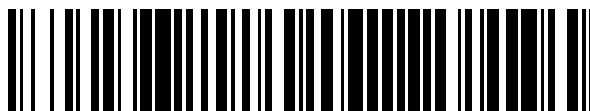


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 127**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2009** **E 09826270 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013** **EP 2364983**

54 Título: **Nuevos derivados tricíclicos o sales de éstos farmacéuticamente aceptables, su procedimiento de fabricación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

11.11.2008 KR 20080111808

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

17.02.2014

73 Titular/es:

**JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
745-5, Banpo-dong Seocho-Gu
Seoul 137-040, KR**

72 Inventor/es:

**MYUNG-HWA, KIM;
SEUNG-HYUN, KIM;
SAE-KWANG, KU;
CHUN-HO, PARK;
BO-YOUNG, JOE;
KWANG-WOO, CHUN;
IN-HAE, YE;
JONG-HEE, CHOI;
DONG-KYU, RYU;
JI-SEON, PARK;
HAN-CHANG, LEE;
JI-SO, CHOI y
YOUNG-CHUL, KIM**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 443 127 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados tricíclicos o sales de éstos farmacéuticamente aceptables, su procedimiento de fabricación y composiciones farmacéuticas que los contienen

Sector técnico

La presente invención, se refiere a nuevos derivados tricíclicos que tienen un actividad superior inhibitoria de la poli(ADP-ribosa)polimerasa, o a sales de éstos farmacéuticamente aceptables, a su procedimiento de preparación, y a una composición farmacéutica que los contiene.

Antecedentes y trasfondo de la invención

La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), la cual es una enzima en el núcleo de la célula, se encuentra en la mayoría de la células eucarióticas, y cataliza la transferencia de la unidad ADP-ribosa, a la proteína receptora nuclear, mediante la utilización del dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD^+), como sustrato, e induce la formación de polímero de homo-ADP-ribosa ramificada a partir de la unión lineal de proteínas. La PARP, consiste en 2 isoenzimas que comprenden las PARP-1, PARP-2, PARP-3, PARP-4 (Vault-PARP), tanquilasa, tal como la PARP- 5(TANK- 1, TANK- 2 y TANK- 3), PARP- 7, PARP-10 [de la Lastra CA., et al., Curr Pharm Des., 13 (9), 933- 962, 2007]. Entre las anteriormente mencionadas, arriba, la encima nuclear Poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1), es la enzima principal, y ésta ocupa un porcentaje del 97% de la poli(ADP-ribosa)polimerasa producida en el cerebro [Strosznajder R.P., et al. Mol Neurobiol., 31, (1-3), 149-167, 2005]. Entre varias funciones, de la PARP, de una forma particular, de la PARP-1, la función principal, es la de facilitar la reparación del DNA, mediante ADP-ribosilación, y la de regular el número de proteínas de reparación del DNA. La activación de la PARP en las células, con un daño o deterioro del DNA a gran escala, tiene como resultado un decrecimiento significativo de la concentración de DNA^+ y una considerable deficiencia de éste. La PARP-1, es una nucleoproteína de 116 KDa, la cual incluye tres dominios, los cuales comprenden un dominio de unión N-terminal al DNA, el cual contiene dos dedos de zinc, un dominio de modificación automática, y un dominio catalítico C-terminal. La enzima Poli(ADP-ribosa)polimerasa, sintetiza la poli(ADP-ribosa), el cual es un polímero con una estructura ramificada, que puede consistir en 200 unidades o más de ADP-ribosa. El receptor de la proteína poli(ADP-ribosa), puede incluirse directamente o indirectamente, manteniendo la integridad del DNA. Esto incluye a la histona, a la topoisomerasa, a la DNA-polimerasa y a la RNA-polimerasa, a la DNA-ligasa, y a la endonucleasa Ca^{2+} y Mg^{2+} -dependiente. Las proteínas PARP, se expresan en varios tejidos, de una forma particular, en una alta concentración, en el sistema inmune, el corazón, el cerebro, y en las cepas de células de microorganismos. Si bien las proteínas PARP que tienen una mínima actividad PARP, existen bajo unas condiciones biológicas generales, la actividad PARP se incrementa en hasta 500 veces más, cuando se daña el DNA.

La activación de la PARP, y la formación de los productos de reacción de poli(ADP-ribosa), se causan mediante el deterioro del DNA, después de la exposición de la quimioterapia, la radiación ionizante, el radical libre de oxígeno, o el oxidante nítrico (NO). En el daño del DNA inducido mediante radioterapia o quimioterapia, la transmisión de la ADP-ribosa de las células, puede contribuir a la resistencia que puede acontecer en varios tipos, durante el tratamiento del cáncer, puesto que ésta se encuentra relacionada con el DNA dañado. Así, por lo tanto, la inhibición de la PARP, puede frenar la reparación del daño del DNA, en las células, y puede intensificar el efecto anti-cáncer de la terapia contra el cáncer. Adicionalmente, además, recientemente, se ha reportado el hecho de que, la tanquirasa, la cual se une a la proteína telómero TRF-1, el factor de control negativo de la longitud del telómero, tiene el dominio catalítico con una homogeneidad significativa con la PARP, y tiene actividad PARP in vitro. Adicionalmente, además, se ha sugerido el hecho de que, la función del telómero, en las células humanas, se ajusta mediante la poli(ADP-ribosil)ación. El inhibidor de PARP, es de utilidad como un medio para el estudio de la función para regular la longitud del telómero en el ajuste de la actividad del telómero mediante la tanquirasa [BA., et al., Int J Biochem Cell Biol., 37, 1043~1053, 2005]. Así, por ejemplo, el inhibidor de PARP, puede utilizarse para el tratamiento del cáncer o para acortar el ciclo de vida de células de cáncer inmortalizadas, o puede utilizarse como un regulador del ciclo de vida o una medicina anti-cáncer, en vistas de la relación entre la longitud de talómero y el envejecimiento celular.

Se ha reportado también el hecho de que, la inhibición de la PARP, puede mejorar la resistencia en una lesión cerebral. La lesión cerebral isquémica, se genera mediante el agotamiento de la NAD^+ mediatizada mediante la actividad poli(ADP-ribosa)polimerasa y que da como resultado una deficiencia de energía [Endres M., et al., J. Cereb Blood Flow Metab., 17 (11), 1143~1151, 1997]. Con respecto a la isquemia cerebral, la activación de de la PARP, en concordancia con el daño del DNA, actúa sobre la apoptosis inducida, a convulsiones, daño cerebral y a enfermedades neurodegenerativas. Se considera que, la apoptosis, se genera como resultado del decrecimiento de energía, correspondiente al consumo de NAD^+ , debido a la reacción de la PARP, catalizada mediante enzimas, y acontece un daño del DNA, debido a una excesiva cantidad de oxidante nítrico, generado cuando el oxidante nítrico sintetasa, se activa mediante los productos iniciados por el ácido glutámico liberado de los terminales nerviosos despolarizados. La falta de oxígeno en las neuronas, provoca apoplejía o daño cerebral istémico y, entonces, la neurona, libera una gran cantidad de glutamato. La cantidad excesiva de glutamato, provoca una hiperestimulación

(exitotoxicidad) de N-metil-D-aspartato, (NMDA), ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), kainita, y receptor de glutamato, metabotrópico (MGR), el cual abre el canal iónico, y así, de este modo, permite un flujo de iones no regulado (como, por ejemplo, permitiendo la entrada de Ca^{2+} y Na^{+} en las células, provocando el que el K^{+} , se libere hacia fuera de la célula), causando la hiperestimulación de neuronas. Las neuronas hiperestimuladas, provocan más liberación de glutamato, generando un efecto de circuito o dominio de retroalimentación, causando, eventualmente, un daño o muerte celular, mediante la generación de proteasa, lipasa y radical libre. La sobreactivación de los receptores de glutamato, se encuentra relacionada con una variedad de enfermedades neuropáticas, incluyendo a la epilepsia, la apoplejía, la enfermedad de alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, el dolor crónico, el daño neuronal después de hipoxia, la lesión externa y el daño neuronal.

El inhibidor de PARP, puede utilizarse para el tratamiento de, no únicamente los trastornos de sistema nervioso central, sino también, para los trastornos de sistema nervioso periférico, tales como el dolor neuropático debido a la lesión por constricción crónica (OCI), o nervio ciático común [Di Cesare Mannelli L., et al., Eur J Neurosci., 26(4), 820-827, 2007]. El mecanismo exacto para el potencial del inhibidor de PARP, en tratamientos para el dolor neuropático, no se ha explicado todavía de una forma completa, pero se ha considerado de una forma positiva.

El inhibidor de PARP, actúa también sobre el tratamiento de los síntomas inflamatorios, tales como la artritis [SzabC., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (7), 3867- 3872, 1998]. La síntesis de la poli(ADP-ribosa), se encuentra incluida para la síntesis de la expresión de muchos genes que son esenciales para las reacciones de inflamación. El inhibidor de PARP, inhibe la formación de macrófago, el oxidante nítrico sintetasa, inducible (iNOS), procedente de la selectina del tipo P, y la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), sobre las células endoteliales. La actividad anteriormente mencionada, arriba, es la base para efecto anti-inflamatorio fuerte, mediante el inhibidor de PARP. Adicionalmente, además, la inhibición de PARP, puede reducir la necrosis, previniendo o evitando la translocación y la infiltración de los neutrófilos, en los tejidos dañados. Correspondientemente en concordancia, el inhibidor de PARP, es de utilidad para el tratamiento de los síntomas inflamatorios.

La inhibición de PARP, es de utilidad para proteger la isquemia miocárdica [SzabC., Cur Vasc Pharmacol., 3 (3), 301-303, 2005] y la lesión de reperfusión [Zingarelli B., Cardiovascular Research, 36, 205- 215, 1997]. Se considera el hecho de que, la causa principal de los daños provocados a los tejidos, es la formación sucesiva del radical libre, durante la reperfusión. Durante la isquemia y la reperfusión, algunos ATP típicos, satisfactorios en muchos organismos, pueden encontrarse relacionados a la deficiencia de NAD^{+} , la cual se derivada de la conversión de la poli(ADP-ribosa). Correspondientemente en concordancia, se espera que, la inhibición de la PARP, conserve el nivel de energía celular y, subsiguientemente, incremente la supervivencia del tejido isquémico, después de una lesión. Correspondientemente en concordancia, el inhibidor de PARP, es de utilidad para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Recientemente, se ha sugerido el potencial del inhibidor de PARP, para el tratamiento de la neuropatía diabética [Obrosova IG., Diabetes. 54 (12), 3435-3441, 2005].

Hasta la fecha, el desarrollo de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARPs), se ha reportado según de detalla abajo, a continuación: Se ha desarrollado el INO-1001 (por parte de la firma Inotek Pharmaceuticals), para indicaciones cardiovasculares y como tratamiento de melanomas malignos. Se ha desarrollado el AG014699 (por parte de la firma Pfizer), como tratamiento para el melanoma maligno. Se han desarrollado el BS-201 y el Bs- 401 (por parte de la firma Bipar Sciences), como tratamiento para el cáncer y el cáncer pancreático, respectivamente. Adicionalmente, además, la firma AstraZeneca, ha desarrollado el AZD2281, para el tratamiento del cáncer de pecho (de mama), y la firma MGI Pharma, ha llevado a cabo un estudio de sensibilizantes para la radioterapia y la quimioterapia [News, Nature biotechnology, 24 (10), 1179~1180, 2006].

La patente estadounidense US 2005/171101 y la patente internacional WO 2008/028168, dan a conocer derivados tricíclicos de tetrahidrofenatridina, estructuralmente diferentes.

No obstante, el desarrollo de los inhibidores de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARPs), en conexión con las enfermedades neurodegenerativas, el cual no se ha llevado a cabo en las investigaciones realizadas hasta la fecha, se está solicitando, actualmente, en consideración al incremento del envejecimiento de la población y a una mejor calidad de vida.

Correspondientemente en concordancia, es imperante el desarrollar un inhibidor de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), el cual pueda minimizar los efectos secundarios, de una forma particular, en la situación actual, en donde no se ha desarrollado ningún tratamiento notable para las enfermedades anteriormente mencionadas, arriba.

Los presentes inventores, han realizado investigaciones sobre un inhibidor PARP de bajo peso molecular, el cual puede utilizarse para el tratamiento de varias enfermedades derivadas de la sobreactivación de la poli(ADP-ribosapolimerasa (PARP), preparado a base de nuevos derivados tricíclicos, y han confirmado la actividad inhibitoria del PARP de dicha composición y, así, de este modo, han completado la presente invención.

Revelación de la invenciónProblema técnico

- 5 El objetivo de la presente invención, es el proponer nuevos derivados tricíclicos con una actividad inhibitoria superior de la poli(ADP-ribosa)polimerasa, o sales de éstos farmacéuticamente aceptables, un procedimiento de preparación de éstos, y una composición farmacéuticamente aceptable que contiene los mismos.

Solución técnica

- 10 Con objeto de lograr el objetivo anteriormente mencionado, arriba, la presente invención, proporciona nuevos derivados tricíclicos o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

- 15 Adicionalmente, además, la presente invención, proporciona un procedimiento de preparación de los nuevos derivados tricíclicos.

- Además, adicionalmente, la presente invención, proporciona una composición farmacéutica que contiene los nuevos derivados tricíclicos, o sales de éstos farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activos, para evitar o prevenir las enfermedades derivadas de la sobreactivación de la poli(ADP-ribosa)polimerasa.

20 Efectos ventajosos

- Los derivados tricíclicos en concordancia con la presente invención, inhiben la actividad poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), y así, de este modo, éstos pueden ser de utilidad para la prevención o tratamiento de enfermedades derivadas de la sobreactivación de la PARP y, de una forma particular, para el dolor neuropático, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares, la neuropatía diabética, las enfermedad inflamatoria, la osteoporosis, y el cáncer.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La figura 1, es una representación gráfica de la cantidad de NAD(P)H en concordancia con la concentración de compuesto de una forma de presentación de la presente invención.

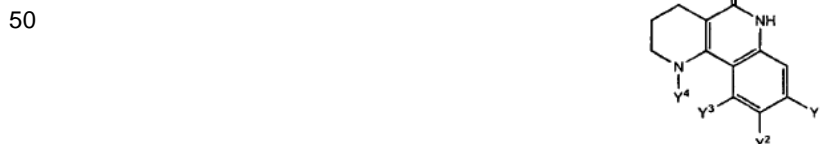
- 35 La figura 2, es una representación gráfica del volumen de infarto en concordancia con una dosis de compuesto de una forma de presentación de la presente invención.

Mejor forma de presentación

- 40 En la parte que sigue de este documento, se procederá a explicar en detalle la presente invención.

- La presente invención, proporciona nuevos derivados tricíclicos o sales de de éstos farmacéuticamente aceptables, representados por las siguiente fórmula general 1. La invención, se define adicionalmente mediante las formas de presentación 1 a 13 que se facilita a continuación:

- 45 1. Un derivado tricíclico representado por la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptable:

Fórmula química 1

- 55 en donde,

- en donde Y^1 , Y^2 e Y^3 son, de una forma independiente, H, alquilo $C_1\sim C_{10}$ de cadena lineal o ramificada, hidroxi, alcoxi $C_1\sim C_{10}$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ó $-\text{A-B}$;
 60 A, es $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ ó $-\text{CONH}-$;
 B, es $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ Z, $-(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{NR}^2\text{R}^3$ ó $-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{OR}^1$;
 Z, es arilo $C_5\sim C_{20}$, no sustituido, o sustituido con R^5 y, de una forma selectiva, R^6 , cicloalquilo $C_3\sim C_{10}$ no sustituido o sustituido con R^5 y, de una forma selectiva, R^6 , compuesto heterocíclico $C_1\sim C_{20}$ no sustituido o sustituido con R^5 y de una forma selectiva, R^6 , en donde Y^1 , Y^2 y Y^3 no son H al mismo tiempo;
 65 R^1 , es H ó $C_1\sim C_{10}$ de cadena lineal o ramificada alquilo ;

R^2 y R^3 son, de una forma independiente, H, alquilo $C_1\sim C_{10}$ de cadena lineal o ramificada ó $-(CH_2)n^4R^7$;
 R^5 , es H, alquilo $C_1\sim C_{10}$ de cadena lineal o ramificada, arilo $C_5\sim C_{20}$ ó un compuesto heterocíclico $C_1\sim C_{20}$;
 R^6 , es H ó alquilo $C_1\sim C_{10}$ de cadena lineal o ramificada;
 R^7 , es $-NR^8R^9$, $-COOR^1$, $-OR^1$, $-CF_3$, $-CN$, halógeno ó Z;
 R^8 y R^9 son, de una forma independiente, H ó alquilo $C_1\sim C_{10}$ de cadena lineal o ramificada;
 n^1 a n^4 son, respectivamente, números enteros comprendidos entre 0 y 15; e
 Y^4 , es H ó alquilo $C_1\sim C_{10}$ de cadena lineal o ramificada.

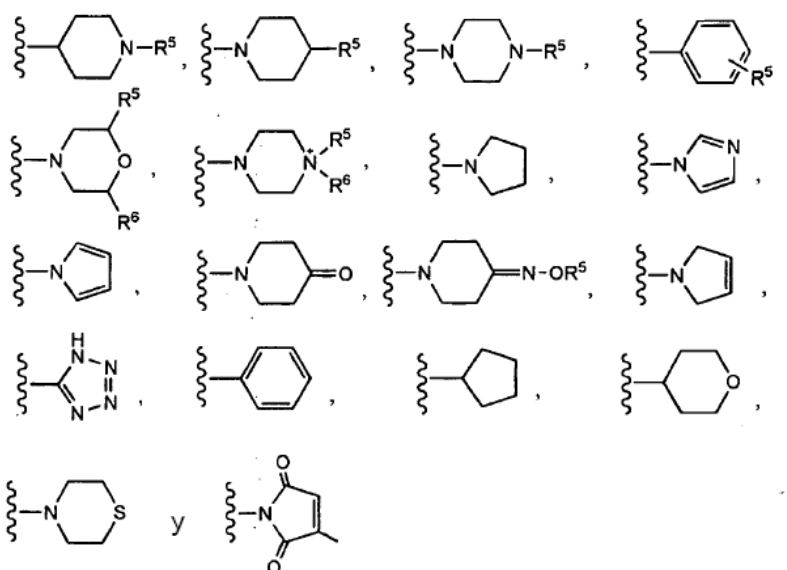
2. El derivado tricíclico o sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con el punto 1, en donde,

Y^1 e Y^2 son, de una forma independiente, H, alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada, hidroxí, alcoxi $C_1\sim C_5$, $-COOR^1$, $-NR^2R^3$
 Ó -A-B;

en donde, A, es $-O-$, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH=N-$ ó $-CONH-$;

B, es $-(CH_2)n_1-Z$, $-(CH_2)n_2-NR^2R^3$ ó $(CH_2)n_3-OR^1$;

Z, es una base, seleccionada de entre el grupo consistente en las fórmulas estructurales que se facilitan abajo, a continuación;



en donde, R^1 , es H ó alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada;

R^2 y R^3 son, de una forma independiente, H, alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada ó $-(CH_2)n^4R^7$;

R^5 es H, alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada, fenilo ó morfolino;

R^6 es H ó alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada;

R^7 es $-NR^8R^9$, $-COOR^1$, $-OR^1$, $-CF_3$, $-CN$, F, Cl ó Z;

R^8 y R^9 son, de una forma independiente, H ó alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada;

n^1 a n^4 son números enteros de 0 a 10, respectivamente,;

Y^3 es H, hidroxí, alcoxi $C_1\sim C_5$ ó $(CH_2)n^3-OR^1$;

Y^4 es H ó alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada; y

en donde Y^1 , Y^2 e Y^3 , no son H al mismo tiempo.

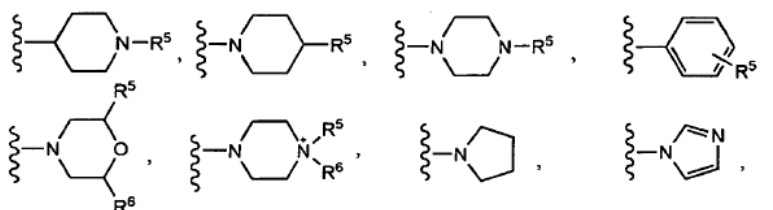
3. El derivado tricíclico o sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con el punto 1, en donde,

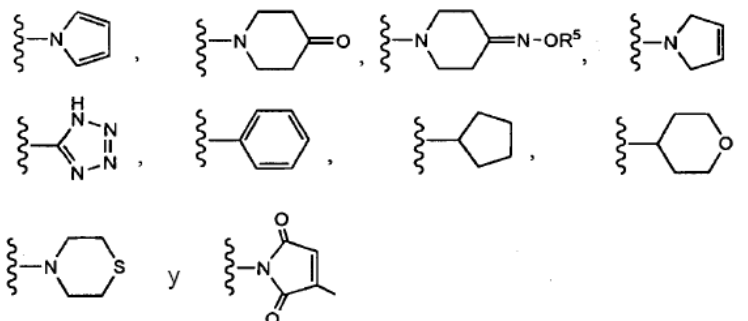
Y^1 e Y^2 son, de una forma independiente, H, metilo, etilo, hidroxí, metoxi, etoxi, $-COOR^1$, $-NR^2R^3$ ó -A-B;

en donde A, es $-O-$, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH=N-$ ó $-CONH-$;

B, es $-(CH_2)n_1-Z$, $-(CH_2)n_2-NR^2R^3$ ó $-(CH_2)n_3-OR^1$;

Z, es una base seleccionada de entre el grupo consistente en la fórmulas estructurales que se facilitan abajo, a continuación;





R¹, es H, metilo, etilo ó isopropilo;

R² y R³ son, de una forma independiente, H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert.-butilo ó - (CH₂)_nR⁷;

R⁵, es H, metilo, etilo, propilo, fenilo ó morfolino;

R⁶, es H, metilo ó etilo;

R⁷, es -NR⁸R⁹, -COOR¹, -OR¹, -CF₃, -CN, F, Cl ó Z;

R⁸ y R⁹ son, de una forma independiente, H ó metilo;

n₁ a n₄ son, respectivamente, números enteros de 0 a 5;

Y₃, es H, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi ó metoxietoxi;

Y⁴, es H, metilo, etilo ó propilo; y

en donde Y¹, Y² e Y³, no son H al mismo tiempo.

4. El derivado tricíclico representado por la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con el punto 1, seleccionadas de entre el grupo consistente en

- 1) 8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona
- 2) 10-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 3) 9-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 4) 9-Metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 5) Etil-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9- carboxilate;
- 6) 9-Metoxi-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 7) 9-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 8) 1- Etil- 9- metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 9) 1-Metil-9-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 10) 9-(1-Propilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 11) 9-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 12) 1-Metil-9-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 13) 1-Metil-9-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 14) 5-Oxo-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida;
- 15) 9-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 16) 9-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 17) 9-(2-Metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 18) 9-[2-(Piperazin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 19) 9-Etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 20) 9-[3-(Piperidin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 21) 9-(2-Aminoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 22) 9-[2-(4-Fenilpiperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 23) 9-(2-Hidroxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 24) 9-Penetoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 25) 9-[2-(Dietilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 26) 9-(2-Morfolinoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 27) 1,1-Dietil-4-[2-(5-oxo-1,2,3,4,5,6- hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-iloxi) etil] piperazin-1-io;
- 28) 9-[4-(Piperidin-1-il)butoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 29) 1-Metil-9-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 30) 9-[2-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 31) 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 32) 9-[3-(Dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 33) 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida;
- 34) 8-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 35) 8-[3-(Dimetilamino)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 36) 8-(Dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 37) 8-[1-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;

- 39) 8-[1-(Metilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 40) 8- Etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 41) 8-[(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 42) 8-[(Dietilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 5 43) 8-[(Etilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 44) 8-(Pirolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 45) 8-[(Isopropilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 46) 8-[(Propilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 47) 8-[(Etil(metil)amino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 10 48) 8-(Piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 49) 8-(Morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 50) 9-[(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 51) 8-[(Bencil(metil)amino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 52) 8-[(Metilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 15 53) 8-[(2-Hidroxi)etil(metil)amino]etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 54) 8-[(2-(Dimetilamino)etil(metil)amino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 55) 8-[(4-Metilpiperazin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 56) 8-[(Metil(propil)amino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 57) Etil-3-{etil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)etil]amino}propanoato;
 20 58) Ácido 3-{etil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)etil]amino}propanoico;
 59) 8-[(Isopropil(metil)amino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 60) 8-[(2-Metoxi)etil(metil)amino]etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 61) Etil-3-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)etilamino]propanoato;
 62) 8-[(2,2,2-Trifluoroetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 25 63) 2-[(5-Oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)etilamino]acetoniitrilo;
 64) 8-[(1H-Imidazol-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 65) 8-[(1H-Pirrol-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 66) 8-[(Dimetilamino)etil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 67) 1-Metil-8-(pirolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 30 68) 8-[(Dietilamino)etil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 69) 1-Metil-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 70) 1-Metil-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 71) 8-[(Etil(metil)amino)etil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 72) 8-[(Dimetilamino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 35 73) 10-Metoxi-8-[(metilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 74) 10-Metoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 75) 8-[(Etilamino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 76) 8-[(Etil(metil)amino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 77) 10-Metoxi-8-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 40 78) 10-Metoxi-8-[(4-oxopiperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 79) 8-[(4-(Hidroxiimino)piperidin-1-il)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 80) 10-Metoxi-8-[(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 81) 10-Metoxi-8-[(2-metoxi)etil(metil)amino]etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 82) 8-[(2,5-Dehidro-1H-pirrol-1-il)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 45 83) 8-[(2-Isopropoxi)etil(metil)amino]etil-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 84) 10-Metoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 85) 8-[(2-Cloro)etil(metil)amino]etil-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 86) 8-[(Dietilamino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 87) 8-[(tert.-Butilamino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 50 88) 8-[(Isopropilamino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 89) 8-[(Ciclopentilamino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 90) 8-[(2, 6- Dimetilmorfolino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 91) N-[(10-metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)etil]N,N-dimetilciclopentano-aminio cloruro;
 92) 8-[(Ciclopentil(metil)amino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 55 93) 8-[(Isopropil(metil)amino)etil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 94) 8-[(2-Fluoro)etil(metil)amino]etil-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 95) 8-[(1H-Tetrazol-5-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 96) 10-Metoxi-8-[(morfolinoamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 97) 10-Metoxi-8-[(metil(morfolino)amino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 60 98) (E)-10-Metoxi-8-[(morfolinoimino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 99) 8-[(Dimetilamino)etil]-10-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 100) 8-[(Dimetilamino)etil]-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 101) 10-Etoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 102) 10-Etoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
 65 103) 10-Etoxi-8-[(metilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;

- 104) 10-Etoxi-8-[(etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 105) 8-(Hidroximetil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 106) 10-metoxi-8-(tiomorfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 107) 10-metoxi-8-[(2-morfolinoetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 5 108) 10-Metoxi-8-[(4-morfolinopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 109) 8-(Aminometil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 110) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 111) 8-(Morfolinometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 112) 8-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 10 113) 8-(Aminometil)-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 114) 8-(Aminometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 115) 10-metoxi-8-[(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 116) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 117) 10-(2-Metoxietoxi)-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 15 118) 1-[(10-Metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]-1H-pirrol-2,5- diona;
- 119) 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 120) 10-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 121) 9-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 122) 9-Metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 20 123) Etil-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxilato clorhidrato;
- 124) 9-Metoxi-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 126) 9-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 127) 1-Etil-9-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 128) 1-Metil-9-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 25 129) 9-(1-Propilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 130) 9-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 131) 1-metil-9-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 132) 1-metil-9-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 133) 5-Oxo-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida diclorhidrato;
- 30 134) 9-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 135) 9-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 136) 9-(2-Metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 137) 9-[2-(Piperazin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclorhidrato;
- 138) 9-Etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 35 139) 9-[3-(Piperidin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 140) 9-(2-Aminoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 141) 9-[2-(4-Fenilpiperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 142) 9-(2-Hidroxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 143) 9-Penetoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 40 144) 9-[2-(Dietilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 145) 9-(2-Morfolinoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 146) 1,1-Dietil-4-[2-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-iloxi)etil]piperazin-1-io diclorhidrato;
- 147) 9-[4-(Piperidin-1-il) butoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 148) 1-Metil-9-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 45 149) 9-[2-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 150) 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 151) 9-[3-(Dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 152) 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida diclorhidrato;
- 153) 8-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 50 154) 8-[3-(Dimetilamino)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 155) 8-(Dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 156) 8-[1-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 157) 8-[1-(Metilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 158) 8-Etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 55 159) 8-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 160) 8-[(Dietilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 161) 8-[(Etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 162) 8-(Pirolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 163) 8-[(Isopropilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 60 164) 8-[(Propilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 165) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 166) 8-(Piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 167) 8-(Morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 168) 9-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 65 169) 8-[(Bencil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;

- 170) 8-[(Metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 171) 8-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin- 5(6H)-ona diclorhidrato;
- 172) 8-[(2-(Dimetilaminoetil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato;
- 173) 8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato;
- 5 174) 8-[(Metil(propil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 175) Etil-3-{metil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin- 8-il)metil] amino}propanoato diclorhidrato;
- 176) Ácido 3-{Metil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil] amino} propanoico diclorhidrato;
- 177) 8-[(Isopropil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 178) 8-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 10 179) Etil-3-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino] propanoato diclorhidrato;
- 180) 8-[(2,2,2-Trifluoroetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 181) 2-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino] acetonitrilo diclorhidrato;
- 182) 8-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 183) 8-[(1H-Pirrol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 15 184) 8-[(Dimetilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 185) 1-Metil-8-(pirolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 186) 8-[(Dietilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 187) 1-Metil-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 188) 1-Metil-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 20 189) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 190) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 191) 10-Metoxi-8-[(metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 192) 10-Metoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 193) 8-[(Etilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 25 194) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin- 5(6H)-ona;
- 195) 10-Metoxi-8-(pirolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 196) 10-Metoxi-8-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 197) 8-[(4-(Hidroxiimino)piperidin-1-il)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)ona triclórhidrato;
- 198) 10-Metoxi- 8-[(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)ona triclórhidrato;
- 30 199) 10-Metoxi-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 200) 8-[(2,5-Dehidro-1H-pirrol-1-il)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 201) 8-[(2-Isopropoxietil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)ona diclorhidrato;
- 202) 10-Metoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 203) 8-[(2-Cloroetil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 35 204) 8-[(Dietilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 205) 8-(tert.-Butilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 206) 8-[(Isopropilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 207) 8-[(Ciclopentilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 208) 8-[(2,6-Dimetilmorfolino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 40 209) N-[(10-metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-Hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil]-N,N-dimetilciclopentanoaminio cloruro clorhidrato;
- 210) 8-[(Ciclopentil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 211) 8-[(Isopropil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 212) 8-[(2-Fluoroetil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 45 213) 8-[(1H-Tetrazol-5-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 214) 10-Metoxi-8-[(morfolinoamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato;
- 215) 10-Metoxi-8-[(metil(morfolino)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato;
- 216) (E)-10-Metoxi-8-[(morfolinoimino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato;
- 217) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona diclorhidrato;
- 50 218) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 219) 10-Etoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 220) 10-Etoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 221) 10-Etoxi-8-[(metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 222) 10-Etoxi-8-[(etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 55 223) 8-(Hidroxi)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 224) 10-Metoxi-8-(tiomorfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 225) 10-Metoxi-8-[(2-morfolinoetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato;
- 226) 10-Metoxi-8-[(4-morfolinopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5 (6H)-ona triclórhidrato;
- 227) 8-(Aminometil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 60 228) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 229) 8-(Morfolinometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 230) 8-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 231) 8-(Aminometil)-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 232) 8-(Aminometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 65 233) 10-Metoxi-8-[(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

diclorhidrato;

234) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;

235) 10-(2-Metoxietoxi)-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato; y

236) 1-[(10-Metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-Hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]-1H-pirrol-2,5-diona diclorhidrato.

5. Un procedimiento para preparar el derivado tricíclico representado mediante la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con el punto 1, representándose, el procedimiento, mediante la fórmula de reacción 1, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

1) convertir el ácido carboxílico del ácido 2-cloronicotínico representado mediante la fórmula química 2, en cloruro de ácido carboxílico, expresado mediante la fórmula química 3 (etapa 1); 2) preparar el compuesto de la fórmula química 5, mediante reacción de amidación del cloruro de ácido carboxílico de la fórmula química 3, preparado en la etapa 1, con anilina de la fórmula química 4, sustituida en la posición meta y / o para (etapa 2);

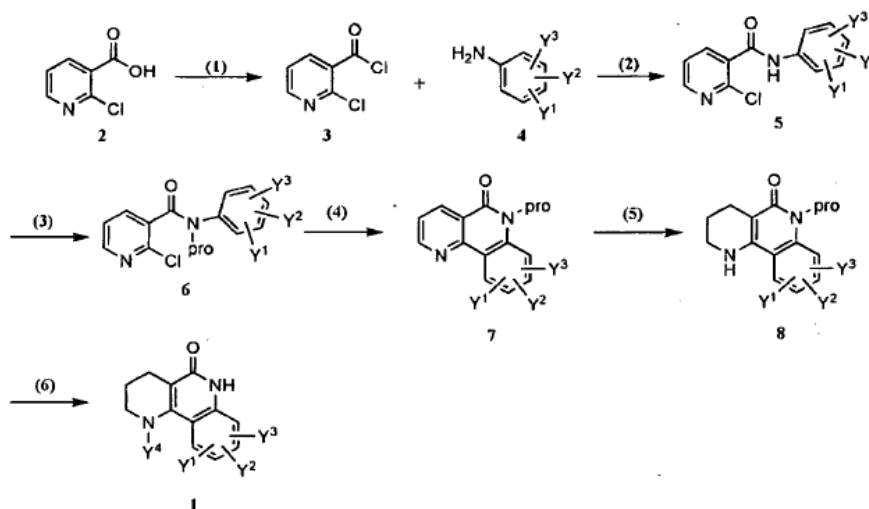
3) introducir el grupo de protección en el compuesto de la fórmula química 5, preparada en la etapa 2, para obtener el compuesto N-protégido de la fórmula química 6 (etapa 3);

4) preparar el compuesto de la fórmula química 7, mediante ciclación del compuesto de la fórmula química 6, preparado en la etapa 3, mediante un catalizador metálico (etapa 4);

5) preparar el compuesto de la fórmula química 8, mediante la reducción de anillo aromático del compuesto de la fórmula química 7, preparado en la etapa 4, mediante hidrógeno -catalizador de paladio (Pd), o mediante reducción del anillo aromático del compuesto de la fórmula química 7, preparado en la etapa 4, mediante hidrógeno -catalizador de paladio (Pd) y, a continuación, mediante la reacción del compuesto de haluro de alquilo ó haluro de arilo, y una base (etapa 5); y

6) desproteger el compuesto de la fórmula química 8, preparado en la etapa 5, para obtener el compuesto tricíclico de la fórmula 1 (etapa 6),

Fórmula de reacción 1



en donde, Y^3 a Y^4 , son tal y como éstas se han definido en la fórmula 1 y, "pro", representa un grupo de protección tal como un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo benciloximetilo.

6.- Un procedimiento para preparar el derivado tricíclico representado mediante la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con el punto 1, representándose, el procedimiento, mediante la fórmula de reacción 2, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

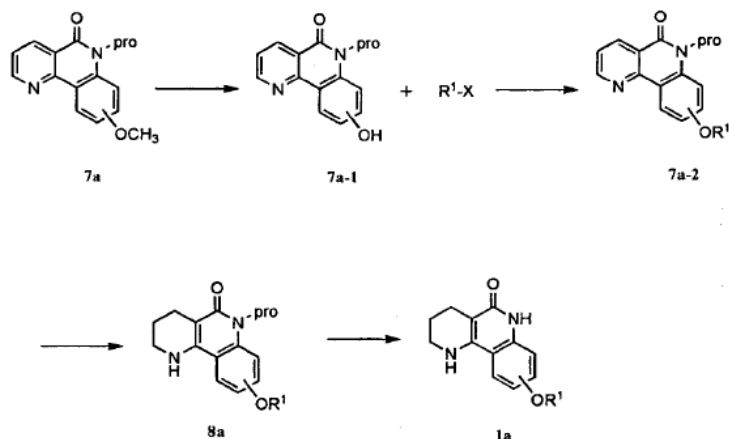
1) desmetilar el compuesto (7a), con tribromuro de boro, para obtener el compuesto hidroxilo (7a-1)(etapa 1);

2) hacer reaccionar el compuesto hidroxilo (7a-1) preparado en la etapa 1, con un compuesto de haluro de alquilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de yoduro sódico, para obtener el compuesto alcoxi (7a-2)(etapa 2);

3) preparar la piperidin-lactama (8a), mediante la reducción del anillo aromático del compuesto piridin-lactama (7a-2), preparado en la etapa 2, en presencia de gas hidrógeno y de un catalizador de paladio (Pd) (etapa 3); y

4) desproteger el compuesto (8a) preparado en la etapa 3, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1a)(etapa 4).

Fórmula de reacción 2

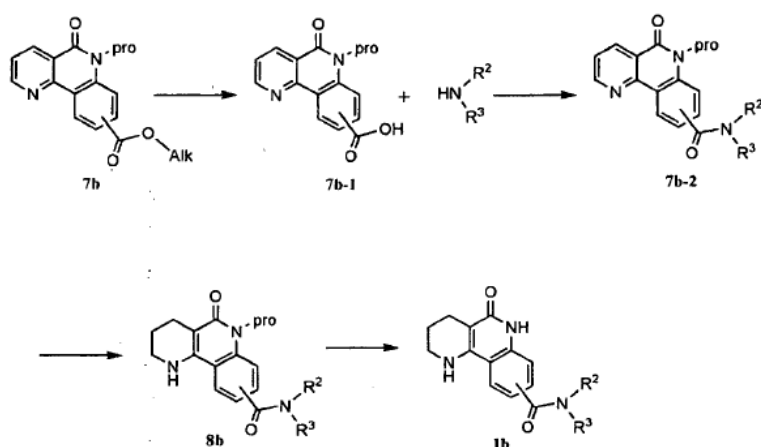


en donde, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R^1 es tal y como se define en la fórmula química 1, X significa un grupo saliente, que incluye a halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, ó un grupo trifluorometanosulfonilo, y la fórmula química 1a, se encuentra incluida en la fórmula química 1 del punto 1.

7.- Un procedimiento para preparar el derivado tricíclico representado mediante la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con el punto 1, representándose, el procedimiento, mediante la fórmula de reacción 3, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

- 1) hidrolizar el compuesto (7b), mediante la lenta adición de una solución acuosa de hidróxido potásico o de hidróxido sódico, mediante procedimiento de goteo, al compuesto (7b), con objeto de obtener el compuesto de ácido carboxílico (7b-1)(etapa 1);
- 2) imidación del compuesto de ácido carboxílico (7b-1) preparado en la etapa 1, con aminas, mediante la utilización de un agente de acoplamiento, para obtener el compuesto de la fórmula química (7b-2) (etapa 2);
- 3) preparar la piperidin-lactama (8b), mediante la reducción del anillo aromático del compuesto piridin-lactama (7b-2), preparado en la etapa 2, en presencia de gas hidrógeno y de un catalizador de paladio (Pd) (etapa 3); y
- 4) desproteger el compuesto (8b) preparado en la etapa 3, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1b)(etapa 4).

Fórmula de reacción 3

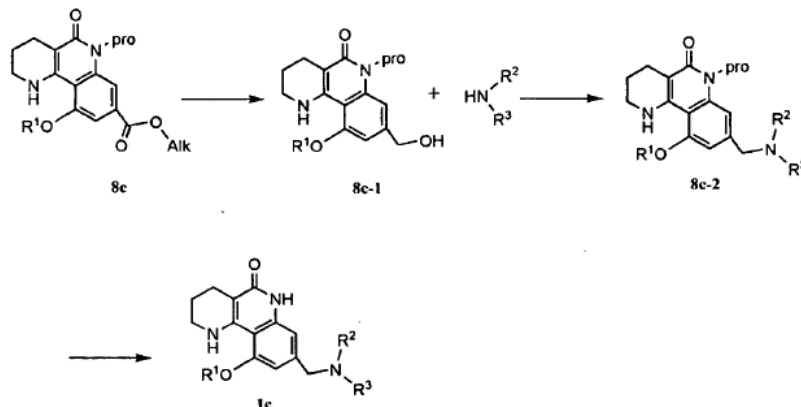


en donde, "alk", representa un grupo alquilo C_1 - C_{10} , de cadena lineal o de cadena ramificada, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R^2 y R^3 son tal y como éstas se definen en la fórmula química 1, y la fórmula química 1b, se encuentra incluida en la fórmula química 1 del punto 1.

8.- Un procedimiento para preparar el derivado tricíclico representado mediante la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con el punto 1, representándose, el procedimiento, mediante la fórmula de reacción 4, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

- 1) reducir el compuesto de lactama (8c), en el correspondiente alcohol (8c-1), mediante la utilización de un agente reductor (etapa 1);
- 2) preparar el compuesto de diamino-lactama (8c-2), mediante halogenación y aminación del compuesto de alcohol (8c-1), preparado en la etapa 1 (etapa 2); y
- 3) desproteger el compuesto (8c-2) preparado en la etapa 2, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1c)(etapa 3).

Fórmula de reacción 4



en donde, "alk", representa un grupo alquilo C₁-C₁₀, de cadena lineal o de cadena ramificada, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R¹ a R³ son tal y como éstas se definen en la fórmula química 1, y la fórmula química 1c, se encuentra incluida en la fórmula química 1 del punto 1.

9. Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con uno de los puntos 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de una enfermedad derivada de la sobreexpresión de PARP, la cual se selecciona entre el grupo consistente en: el dolor neuropático, la epilepsia, la apoplejía, la enfermedad de alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, el dolor crónico y el dolor agudo, la isquemia, el daño neuronal después de hipoxia, la lesión externa y el daño neuronal.

10. Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con uno de los puntos 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de una enfermedad derivada de la sobreexpresión de PARP, la cual se selecciona entre el grupo consistente en: la aterosclerosis, la hiperlipidemia, el daño del tejido cardíaco, la enfermedad de las arterias coronarias, el infarto de miocardio, la angina de pecho y el shock cardiogénico.

11.- Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con uno de los puntos 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de una enfermedad derivada de la sobreexpresión de PARP, la cual se selecciona entre el grupo consistente en: la neuropatía diabética, la osteoartritis, y la osteoporosis.

12.- Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con uno de los puntos 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de una neuropatía diabética derivada de la sobreexpresión de PARP.

13. Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con uno de los puntos 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de un cáncer, derivado de la sobreexpresión de PARP.

La presente invención, proporciona un procedimiento de preparación de derivados tricíclicos expresados mediante la fórmula 1. De una forma preferible, el compuesto de la fórmula química 1, puede prepararse mediante las fórmulas de reacción dadas a conocer abajo, a continuación, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas. Correspondientemente en concordancia, aquellas personas expertas en arte especializado de la técnica, pueden comprender de una forma completa, el hecho de que, el compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, puede prepararse mediante varios procedimientos y tecnologías que son conocidos.

Las siguientes fórmulas de reacción, se refieren a las etapas de preparación del procedimiento para la preparación de compuestos representativos de la presente invención, en orden, y varios compuestos de la presente invención, pueden prepararse procediendo a cambiar o a modificar el reactivo, el disolvente ó las secuencias de las reacciones,

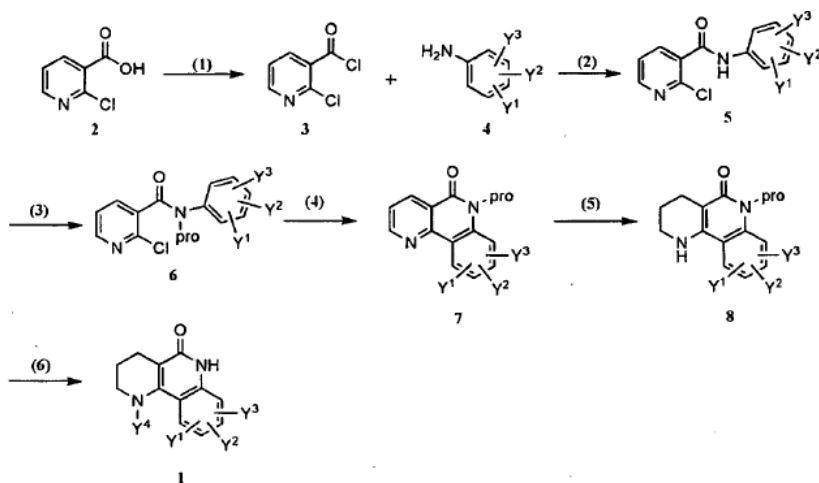
utilizados durante el procedimiento de preparación. Algunos de los compuestos de la presente invención, se prepararon mediante los procedimientos que no se encuentran incluidos en el ámbito de las fórmulas de reacción dadas a conocer abajo, a continuación, y los procedimientos específicos de preparación de dichos compuestos, se describen, respectivamente, en cada uno de los ejemplos que se explican abajo, a continuación.

Procedimiento de preparación 1

En una forma de presentación, pueden prepararse derivados tricíclicos o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, en concordancia con la presente invención, mediante un procedimiento representado por la fórmula de reacción 1 que se facilita abajo, a continuación, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de:

- 1) convertir el ácido carboxílico del ácido 2-cloronicotínico representado mediante la fórmula química 2, en cloruro de ácido carboxílico, expresado mediante la fórmula química 3 (etapa 1);
- 2) preparar el compuesto de la fórmula química 5, mediante reacción de amidación del cloruro de ácido carboxílico de la fórmula química 3, preparado en la etapa 1, con anilina de la fórmula química 4, sustituida en la posición meta y / o para (etapa 2);
- 3) introducir el grupo de protección en el compuesto de la fórmula química 5, preparada en la etapa 2, para obtener el compuesto N-protégido de la fórmula química 6 (etapa 3);
- 4) preparar el compuesto de la fórmula química 7, mediante ciclación del compuesto de la fórmula química 6, preparado en la etapa 3, mediante un catalizador metálico (etapa 4);
- 5) preparar el compuesto de la fórmula química 8, mediante la reducción de anillo aromático del compuesto de la fórmula química 7, preparado en la etapa 4, mediante hidrógeno - catalizador de paladio (Pd), o mediante reducción del anillo aromático del compuesto de la fórmula química 7, preparado en la etapa 4, mediante hidrógeno - catalizador de paladio (Pd) y, a continuación, mediante la reacción del compuesto de haluro de alquilo ó haluro de arilo, y una base (etapa 5); y
- 6) desproteger el compuesto de la fórmula química 8, preparado en la etapa 5, para obtener el compuesto tricíclico de la fórmula 1 (etapa 6),

Fórmula de reacción 1



en donde, Y^3 a Y^4 , son tal y como éstas se han definido en la fórmula 1 y, "pro", representa un grupo de protección tal como un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo benciloximetilo, un grupo para-metoxibencilo, ó un grupo metoximetilo, de una forma preferible, un grupo para-metoxibencilo ó un grupo metoximetilo.

Cada etapa, se explicará abajo, a continuación, en mayor detalle,

En la etapa 1, se procede a preparar cloruro de ácido (3), mediante la conversión del ácido 2-cloronicotínico (2), comercialmente disponible en el mercado, en cloruro de ácido, mediante la utilización de un reactivo tal como el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo. Para la reacción de la etapa 1, no se utiliza disolvente, o se utiliza un disolvente tal como el diclorometano, el cloroformo, o el tolueno, el cual no tenga ningún efecto negativo sobre la reacción. La temperatura de reacción, no se encuentra especialmente limitada, pero, de una forma general, la reacción, se lleva a cabo a la temperatura ambiente, o a una temperatura elevada y, de una forma deseable, a una temperatura elevada.

En la etapa 2, el compuesto de la fórmula química 5, se prepara mediante reacción de amidación del ácido clorhídrico de la fórmula 3, y la anilina de fórmula química 4, sustituida en la posición meta y / o en la posición para. En esta etapa, la reacción, se lleva a cabo sin una base, o en presencia de una amina orgánica, tal como la piridina, la trietilamina, la dietilisopropilamina, la cual se utiliza generalmente para la reacción de amidación, mediante la

utilización de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietiléter, tolueno, N,N-dimetilformamida, la cual no tenga un efecto negativo en la reacción. La temperatura de reacción, no se encuentra especialmente limitada, pero, de una forma general, la reacción, se lleva a cabo bajo una comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría hasta la temperatura ambiente.

En la etapa 3, el grupo de protección, se introduce en el compuesto de la fórmula química 5, preparado en la etapa 3, de tal forma que se sintetice el producto intermediario de amida N-protegida de la fórmula química 6. El grupo de protección introducido, puede incluir alcoximetilo, incluyendo a metoximetilo (MCM), benciloximetilo (BCM), ó bencilo (Bn), ó p-metoxibencilo (PMB). Una base utilizada en la reacción, puede ser el hidruro sódico, el tert.-butóxido potásico, el carbonato potásico, y el disolvente, puede ser el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo, o el tolueno, la cual no tenga un efecto negativo en la reacción. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, de una forma general, la reacción, se lleva a cabo, de una forma preferible, dentro de unos márgenes de temperatura que van desde una temperatura fría, hasta una temperatura elevada y, de una forma más preferible, a una temperatura fría.

En la etapa 4, se prepara la lactama de la fórmula química 7, mediante ciclaciones de un producto intermediario de amida N-protegida, preparado en la etapa 3, mediante un catalizador de metal. En esta etapa, de una forma conveniente, se utiliza paladio (0), como catalizador metálico, y puede utilizarse, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) ((PPh₃)₄Pd), acetato de paladio (II) (Pd (OAc)₂), tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (Pd₂dba₃) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (PdCl (PPh₃)₂), individualmente, o en combinación con tributilfosfina (Bu₃P). La reacción, puede realizarse sin ligando o con ligando, el cual se utiliza, de una forma general, para la ciclación mediante canalización metálica, como por ejemplo, trifenilfosfina ((PPh₃)₄), 1,2-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ((R)-BINAP). Para la reacción, puede utilizarse una base, incluyendo al carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de plata, ó dietilisopropilamina y, la reacción, se lleva a cabo mediante la utilización de un disolvente, incluyendo a la N,N-dimetilformamida, benceno, xileno, ó acetonitrilo, que no tengan ningún efecto reactivo en la reacción. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente hasta una elevada temperatura y, de una forma preferible, a una temperatura elevada.

En la etapa 5, se prepara la piperidin-lactama (8), mediante reducción del anillo aromático de la piridin-lactama (7), preparada en la etapa 4, bajo la acción de gas hidrógeno y en presencia de un catalizador de paladio (Pd). En esta etapa, , puede utilizarse un disolvente orgánico, incluyendo al alcohol, cloroformo, diclorometano ó acetato de etilo, el cual no tenga ningún efecto negativo en la reacción, o una mezcla de éstos. la temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se realiza, de una forma general, a la temperatura ambiente.

Adicionalmente, además, la piperidin-lactama preparada (8), y el compuesto de haluro de alquilo, o haluro de alquilo, puede hacerse reaccionar, de una forma adicional, en presencia de una base,, tal como el carbonato potásico, para preparar piperidin-lactama N-sustituída (Y⁴ = alquilo, ó arilo). La reacción, se realiza en presencia de una base la cual se utiliza en la alquilación ó alilación general de un compuesto de amina, y haluro de alquilo ó haluro de arilo. La base, puede ser una de entre el hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, alcóxido sódico o potásico. Adicionalmente, además, la reacción, puede llevarse a cabo, de una forma deseable, en presencia de un disolvente, el cual no tenga ningún efecto negativo en la reacción, y el disolvente, puede incluir al diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietiléter, tolueno, N,N-dimetilformamida, ó acetonitrilo. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta una elevada temperatura y, de una forma preferible, a la temperatura ambiente.

En la etapa 6, el compuesto tricíclico de la fórmula química 1, se prepara mediante la desprotección de la piperidin-lactama (8), preparada en la etapa 5, con el procedimiento que se conoce, de una forma general, en el sector de las síntesis orgánica.

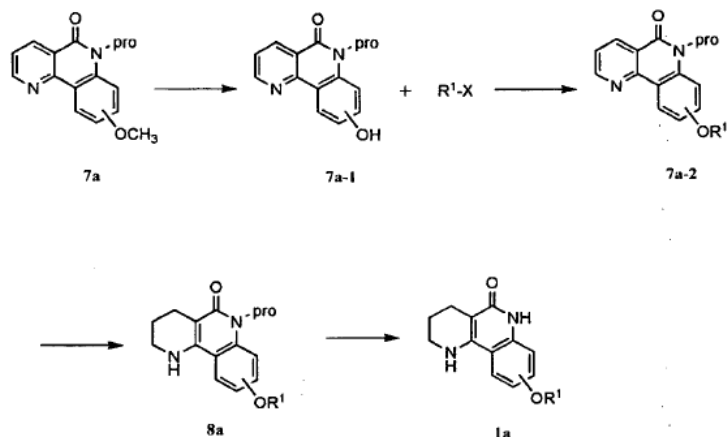
Procedimiento de preparación 2

En una forma de presentación, pueden prepararse derivados tricíclicos ó sales de éstos farmacéuticamente aceptables, mediante un procedimiento como el que se representa mediante la fórmula de reacción 2, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

- 1) desmetilar el compuesto (7a), preparado en la etapa 4 de la fórmula de reacción 1, con tribromuro de boro, para obtener el compuesto hidroxilo (7a-1)(etapa 1);
- 2) hacer reaccionar el compuesto hidroxilo (7a-1) preparado en la etapa 1, con un compuesto de haluro de alquilo, incluyendo a la 4-bromopiperidina, ó la cloroetilpiperidina, en presencia de una base, incluyendo al carbonato potásico, y una cantidad catalítica de yoduro sódico, para obtener el compuesto alcoxi (7a-2)(etapa 2);
- 3) preparar la piperidin-lactama (8a), mediante la reducción del anillo aromático del compuesto piridin-lactama (7a-2), preparado en la etapa 2, en presencia de gas hidrógeno y de un catalizador de paladio (Pd) (etapa 3); y

4) desproteger el compuesto (8a) preparado en la etapa 3, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1a) (etapa 4).

Fórmula de reacción 2



en donde, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo, ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R¹ es tal y como se define en la fórmula química 1, X significa un grupo saliente, que incluye a halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, ó un grupo trifluorometanosulfonilo, y de una forma preferible, halógeno (cloro, bromo, yodo) o un grupo metanosulfonilo, y la fórmula química 1a, se encuentra incluida en la fórmula química 1 del punto 1 de la presente invención.

En concordancia con la fórmula 2 de la presente invención, para preparar el compuesto de la fórmula química (1a), en primer lugar, en la etapa 1, se prepara el compuesto hidroxilo desmetilado (7a-1), mediante la utilización del compuesto (7a), preparado en la etapa 4 de la fórmula de reacción 1, utilizando tribromuro de boro. Como disolvente orgánico, puede utilizarse un disolvente tal como diclorometano, o el cloroformo, los cuales no tengan ningún efecto negativo en la reacción. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta una elevada temperatura y, de una forma preferible, a la temperatura ambiente.

En la etapa 2, se prepara el compuesto de alcoxi (7a-2), mediante la adición de una cantidad catalítica de yoduro sódico al compuesto de hidroxilo (7a-1) preparado en la etapa 1, y haluro de alquilo, tal como la 4-bromopiridina, ó la 2-cloroetilpiperidina, en presencia de una base, tal como el carbonato potásico. La reacción anterior que se ha descrito arriba, se trata, generalmente, en una eterificación entre el compuesto de alcohol y haluro de alquilo, y ésta se lleva a cabo en presencia de una base, la cual puede utilizarse para la eterificación. La base utilizada en la reacción descrita anteriormente, arriba, puede incluir hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, ó alcóxido de sodio o de potasio. En la reacción, puede utilizarse un disolvente que no tenga ningún efecto negativo en la reacción, tal como el diclorometano, el cloroformo, el tetrahidrofurano, el dietiléter, el tolueno, la N,N-dimetilformamida, o el acetonitrilo. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta una elevada temperatura y, de una forma preferible, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente hasta una temperatura elevada.

En la etapa 3, se prepara la piperidin-lactama (8a), mediante la reducción del anillo aromático del compuesto piridin-lactama (7a-2), preparado en la etapa 2, en presencia de gas hidrógeno y de un catalizador de paladio. La anterior reacción, se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que la correspondiente a la condición para la reducción del anillo aromático, para convertir el compuesto de la fórmula química 7, en el compuesto de la fórmula química 8, en la fórmula de reacción 1.

En la etapa 4, el compuesto de la fórmula química (1a), se sintetizó mediante la reacción de desprotección del compuesto (8a), preparado en la etapa 3, bajo la condición ácida, tal como el ácido clorhídrico.

Procedimiento de preparación 3

En una forma de presentación, pueden prepararse derivados tricíclicos ó sales de éstos farmacéuticamente aceptables, mediante un procedimiento como el que se representa mediante la fórmula de reacción 3, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

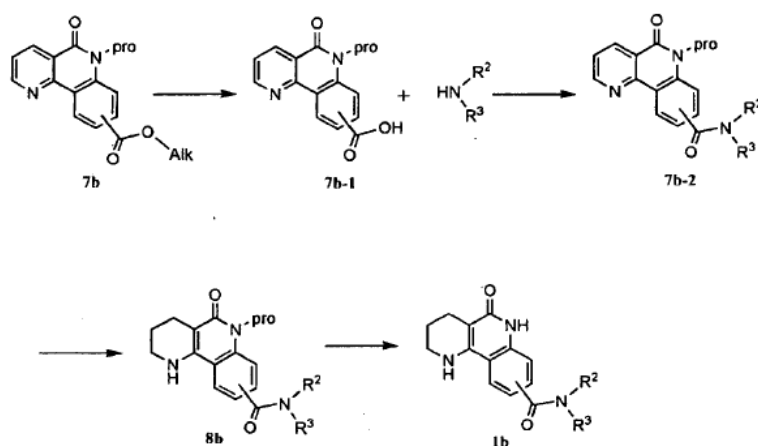
1) hidrolizar el compuesto (7b), preparado en la etapa 4, mediante la lenta adición de una solución acuosa de hidróxido potásico o de hidróxido sódico, mediante procedimiento de goteo, al compuesto (7b), con objeto de obtener el compuesto de ácido carboxílico (7b-1) (etapa 1);

2) imidación del compuesto de ácido carboxílico (7b-1) preparado en la etapa 1, con aminas, mediante la utilización de un agente de acoplamiento, para obtener el compuesto de la fórmula química (7b-2) (etapa 2);

3) preparar la piperidin-lactama (8b), mediante la reducción del anillo aromático del compuesto piridin-lactama (7b-2), preparado en la etapa 2, en presencia de gas hidrógeno y de un catalizador de paladio (Pd) (etapa 3); y

4) desproteger el compuesto (8b) preparado en la etapa 3, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1b) (etapa 4).

Fórmula de reacción 3



en donde, "alk", representa un grupo alquilo C₁-C₁₀, de cadena lineal o de cadena ramificada, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R² y R³ son tal y como éstas se definen en la fórmula química 1, y la fórmula química 1b, se encuentra incluida en la fórmula química 1 del punto 1.

En concordancia con la fórmula de reacción 3, para preparar el compuesto de la fórmula química (1b) en concordancia con la presente invención, en la etapa 1, se prepara el compuesto de ácido carboxílico (7b-1), el cual se hidroliza mediante la lenta adición, mediante procedimiento de goteo, de una solución acuosa de hidróxido potásico ó de hidróxido sódico, al compuesto (7b) preparado en la etapa 4 de la fórmula de reacción 1.

La reacción, se lleva a cabo en presencia de un disolvente alcohólico, tal como el metanol ó el etanol, que no tenga ningún efecto negativo en la reacción. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta una elevada temperatura y, de una forma preferible, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente hasta una temperatura elevada. La reacción, puede llevarse a cabo bajo una condición general de hidrólisis, de éster.

En la etapa 2, el compuesto de la fórmula química (7b-2), se prepara mediante una reacción general de amidación, en la cual, el compuesto de ácido carboxílico (7b-1) preparado en la reacción 1, y el compuesto de amina, se hacen reaccionar el uno con el otro, mediante un reactivo de acoplamiento. De una forma general, el agente de acoplamiento, puede ser la (1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), la 1,3- diciclohexilcarbodiimida (DCC), ó el 1,1-carbonildiimidazol. La reacción de la etapa 2, puede llevarse a cabo sin la utilización de una base, o en presencia de una base, la cual puede utilizarse, de una forma general, en la reacción de amidación, tal como la 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, dietilisopropilamina, N-metilmorfolina ó dimetilfenilamina, mediante la utilización de un disolvente, el cual no tenga ningún efecto negativo en la reacción, tal como el acetonitrilo, la dimetilformamida, o el diclorometano. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta una elevada temperatura y, de una forma preferible, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta la temperatura ambiente.

En la etapa 2, se prepara la piperidin-lactama ((b), mediante la reducción del anillo aromático de la piridin-lactama (7b-2), preparado en la etapa 2, mediante as hidrógeno y catalizador de paladio (Pd).

La reacción, se lleva a acabo, de una forma general, mediante la misma condición que la reacción de reducción del anillo, la cual convierte el compuesto de la fórmula química 7 de la fórmula de reacción 1, en el compuesto de la fórmula química 8.

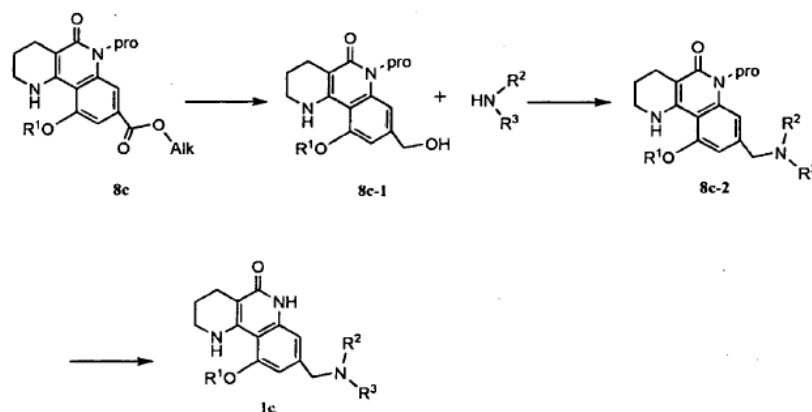
En la etapa 4, el compuesto (8b) preparado en la etapa 3, se sintetiza en el compuesto de la fórmula química (1b), mediante reacción de desprotección, bajo condición ácida, incluyendo al ácido clorhídrico.

Procedimiento de preparación 4

En una forma de presentación, pueden prepararse derivados tricíclicos ó sales de éstos farmacéuticamente aceptables, mediante un procedimiento como el que se representa mediante la fórmula de reacción 4, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

- 1) reducir el compuesto de lactama (8c), preparado en la etapa 6 de la fórmula de reacción 1, en el correspondiente alcohol (8c-1), mediante la utilización de un agente reductor, incluyendo al hidruro de litio-aluminio (LAH) (etapa 1);
- 2) preparar el compuesto de diamino-lactama (8c-2), mediante halogenación y aminación del compuesto de alcohol (8c-1), preparado en la etapa 1 (etapa 2); y
- 3) desproteger el compuesto (8c-2) preparado en la etapa 2, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1c) (etapa 3).

Fórmula de reacción 4



en donde, "alk", representa un grupo alquilo C₁-C₁₀, de cadena lineal o de cadena ramificada, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R¹ a R³ son tal y como éstas se definen en la fórmula química 1, y la fórmula química 1c, se encuentra incluida en la fórmula química 1 de la presente invención.

En concordancia con la fórmula de reacción 4, para preparar el compuesto de la fórmula química (1c) de la presente invención, en la etapa 1, el compuesto de lactama (8c) preparado en la etapa 6 de la fórmula de reacción 1, se reduce al correspondiente alcohol (8c-1), mediante la utilización de un agente reductor, tal como el hidruro de litio-aluminio (LAH). De una forma general, puede utilizarse un agente reductor comercialmente disponible en el mercado, incluyendo, por ejemplo, al hidruro de litio-aluminio (LAH), borohidrato sódico (NaBH₄), ó hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL-H). La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente que no tenga ningún efecto negativo en la reacción, tal como el tetrahidrofurano, el dietiléter, o el alcohol. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta una elevada temperatura y, de una forma preferible, a una temperatura fría.

En la etapa 2, se prepara el compuesto de diamino-lactama (8c-2), mediante la halogenación y la aminación del compuesto alcohólico (8c-1), preparado en la etapa 1. La conversión en compuesto halógeno, se lleva a cabo mediante la utilización de tribromuro de fósforo, tetrabromometano, ó cloruro de tionilo, los cuales, de una forma general, convierten al grupo hidroxilo en halógeno, en presencia de un disolvente tal como el cloroformo, el acetonitrilo, o el diclorometano, el cual no tenga ningún efecto negativo en la reacción. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta la temperatura ambiente. Adicionalmente, además, la conversión del compuesto halógeno en compuesto de diamino-lactama (8c-2), puede llevarse a cabo mediante una reacción general de aminación. La reacción, se lleva a cabo, de una forma general, en presencia de una amina orgánica, tal como la piridina, la trietilamina, o la dietilisopropilamina, ó carbonato potásico, la cual es la base generalmente aplicable en la reacción de aminación, mediante la utilización de alcohol, tal como el metanol ó el etano, el diclorometano, el cloroformo, el tetrahidrofurano, el dietiléter, el tolueno, ó la N,N-dimetilformamida, que no tenga ningún efecto negativo en la reacción. La temperatura de reacción, no se encuentra específicamente limitada, pero, la reacción, se lleva a cabo, de una forma general, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde una temperatura fría, hasta una elevada temperatura y, de

una forma preferible, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente, hasta una temperatura elevada.

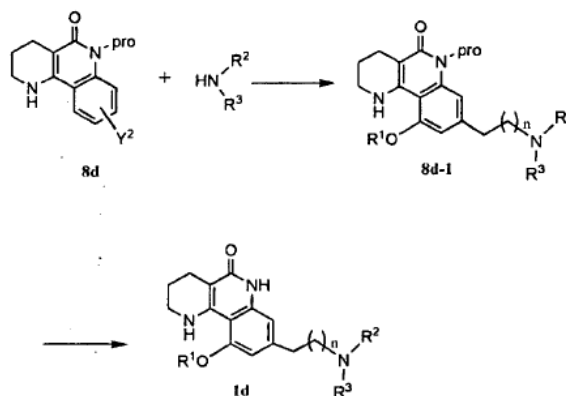
En la etapa 3, el compuesto tricíclico de la fórmula general (1c), se prepara mediante reacción de desprotección del compuesto (8c-2), preparado en la etapa 2, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico.

Procedimiento de preparación 5

En una forma de presentación, pueden prepararse derivados tricíclicos ó sales de éstos farmacéuticamente aceptables, mediante un procedimiento como el que se representa mediante la fórmula de reacción 5, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

- 1) preparar el compuesto de amino-lactama de fórmula general (8d-1), mediante reacción general de aminación del compuesto de lactama (8d), de la fórmula de reacción 1, preparado en la etapa 5, y amina sustituida; y
- 2) preparar el compuesto tricíclico de la fórmula química (1d), mediante reacción de desprotección del compuesto (8d-1) preparado en la etapa 1, mediante condición ácida, tal como el ácido clorhídrico.

Fórmula de reacción 5



en donde, R^1 es H ó $-(CH_2)_n-X$, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R^1 , R^3 y n, son tal y como éstas se definen en la fórmula química 1, y la fórmula química 1d, se encuentra incluida en la fórmula química 1 de la presente invención.

En concordancia con la fórmula de reacción 5, para preparar el compuesto de la fórmula química (1d) de la presente invención, en la etapa 1, se prepara el compuesto de amino-lactama de la fórmula química (8d-1), mediante reacción general de aminación del compuesto de lactama (8d), preparado en la etapa 5 de la fórmula de reacción 1, con amina sustituida. La reacción de la etapa 1, se lleva a cabo bajo la misma condición de reacción de aminación, como la de la etapa 2 de la fórmula de reacción 4 de la 2, la cual convierte al compuesto de halógeno de la fórmula química (8c-1), en el compuesto de la fórmula química (8c-2).

En la etapa 2, el compuesto tricíclico de la fórmula química (1d), se prepara mediante reacción de desprotección del compuesto (8d-1), preparado en la etapa 1, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico.

Los compuestos diana generados en las fórmulas de reacción, pueden purificarse mediante procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, cromatografía de columna o re-cristalización.

El compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, puede prepararse convirtiéndolo en una sal farmacéuticamente aceptable y solvatos, mediante procedimientos convencionales que son conocidos en el arte especializado de la técnica.

Puede utilizarse, de una forma efectiva, una sal de adición de ácido, la cual se encuentra formada mediante un ácido libre, farmacéuticamente aceptable. La sal de adición de ácido, puede prepararse mediante un procedimiento convencional, como, por ejemplo, procediendo a disolver un compuesto, en una cantidad en exceso de una solución acuosa de ácido, y precipitando el compuesto con un disolvente orgánico soluble en agua, incluyendo al metanol, etanol, acetona, o acetonitrilo. La misma cantidad del compuesto y ácido en agua ó alcohol (como, por ejemplo, glicolmonometiléter), se calienta y, la mezcla, se evapora hasta secado, o la sal extraída de la mezcla, puede succionarse y filtrarse.

El ácido libre, puede ser un ácido orgánico y un ácido inorgánico. El ácido inorgánico, puede ser el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, ó el ácido nítrico, y el ácido orgánico, puede ser el ácido metanosulfónico, el

ácido el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido trifluoroacético, el ácido maléico, el ácido succínico, el ácido oxálico, el ácido benzoico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el ácido mandélico, el ácido propiónico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido glicólico, el ácido glucónico, el ácido galaturónico, el ácido glutámico, el ácido glutárico, el ácido glucurónico, el ácido aspártico, el ácido ascórbico, el ácido carboxílico, el ácido vanílico, el ácido clorhídrico, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos.

Adicionalmente, además, puede prepararse una sal farmacéuticamente aceptable, mediante la utilización de una base. Puede obtenerse una sal de metal alcalino ó una sal de metal alcalino-térreo, procediendo a disolver un compuesto, en una cantidad en exceso de una solución de hidróxido de metal alcalino, o de hidróxido de metal alcalino-térreo, filtrando la sal no soluble del compuesto, y evaporando y secando el disolvente restante.

La sal de metal, puede ser, de una forma preferible, una sal de sodio, de potasio, ó de calcio, la cual sea apropiada para la preparación farmacéutica, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas. Adicionalmente, además, puede obtenerse una sal de plata correspondiente, mediante la reacción de sales de metales alcalinos ó de metales alcalino-térreos, con una sal de plata apropiada (tal como, por ejemplo, el nitrato de plata).

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula 1, incluye, a menos de que se especifique de otro modo, una sal de ácido ó un grupo alcalino, el cual puede incluirse en el compuesto de la fórmula química 1. Así, por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable, puede incluir a la sal de sodio, de calcio y de potasio, de un grupo hidroxilo, y la otra sal farmacéuticamente aceptable del grupo amino, puede incluir a bromohidrato, al sulfato, al hidrógeno-sulfato, al fosfato, al hidrógeno-fosfato, la dihidrógeno-fosfato, al acetato, al succinato, al citrato, al tartrato, al lactato, al mandelato, al metano-sulfonato (mesilato), ó al p-tolueno-sulfonato (tosilato), y éstos, pueden prepararse mediante los procedimientos de preparación de sales que son conocidos en el arte especializado de la técnica.

Adicionalmente, además, puesto que, el compuesto de la fórmula química 1 tiene un centro asimétrico, el compuesto, puede existir como formas de isómeros de simetría espejo – imagen, diferentes, y la totalidad de los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula química 1, y estereómero del tipo R ó S, y mezclas de éstos, se incluyen, también, en el ámbito de la invención. La invención, incluyen el uso de formas racémicas, una o más formas de isómeros de simetría de imagen especular, e incluyen, también, a los procedimientos conocidos para separar los isómeros, o procedimientos para preparar los isómeros.

Adicionalmente, además, la presente invención, proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades derivadas de la sobre-activación de PARP, el cual comprende los derivados tricíclicos de la fórmula química 1, ó sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Las enfermedades derivadas de la sobre-activación de PARP, pueden incluir, al dolor neuropático; las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo a la epilepsia, la apoplejía, la enfermedad de alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, el dolor crónico y el dolor agudo, la isquemia, el daño neuronal después de hipoxia, la lesión externa y el daño neuronal; las enfermedades cardiovasculares, incluyendo a la aterosclerosis, la hiperlipidemia, el daño del tejido cardíaco, la enfermedad de las arterias coronarias, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el shock cardiogénico; la neuropatía diabética; la enfermedad inflamatorio, tal como la osteoartritis, la osteoporosis o el cáncer.

El derivado tricíclico de la presente invención, inhibe la actividades de la Poli(ADP-ribosa)polimerasa, y puede utilizarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades provocadas debido a la sobre-activación de la PARP y, especialmente, el dolor neuropático, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares, la neuropatía diabética, las enfermedad inflamatoria, la osteoporosis, o el cáncer.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto en concordancia con una forma de presentación de la presente invención, puede incluir, de una forma adicional, un portador o soporte apropiado, un excipiente, o diluyentes apropiados para su uso para procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica. El portador o soporte, excipiente y diluyentes, pueden incluir a la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma de acacia, alginato, gelatina, fosfato cálcico, silicato cálcico, celulosa, metilcelulosa, celulosa micro-cristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato magnésico, o aceite mineral.

La composición que comprende el compuesto en concordancia con una forma de presentación de la presente invención, puede prepararse convirtiéndola en un forma de dosificación, incluyendo, por ejemplo, una preparación oral, incluyendo a una materia en polvo, gránulos, tabletas, cápsulas, una suspensión, un jarabe, un aerosol, una preparación externa, supositorios, o una solución estéril para inyección.

Para ser específica,, la composición en concordancia con una forma de presentación de la presente invención, puede prepararse convirtiéndola en una forma de dosificación, mediante la utilización de diluyentes o un excipiente,

tal como una carga, un extensor, un ligante, un agente hidratante o humectante, un agente desintegrante, o un tensioactivo. La forma de dosificación sólida, puede prepararse procediendo a mezclar el compuesto con por lo menos uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, almidón, carbonato cálcico, sacarosa, lactosa o gelatina. Adicionalmente, además, puede utilizarse un lubricante, tal como el estearato magnésico, o talco, adicionalmente a los excipientes simples. La forma de dosificación líquida, para la administración oral, puede incluir una suspensión, un líquido para uso interno, una emulsión, un jarabe, y ésta puede incluir varios excipientes, distintos de los diluyentes simples, tales como agua, o parafina líquida, tal como, por ejemplo, un agente humectante, un agente edulcorante, un perfume, o un agente conservante. La forma de dosificación líquida, para una administración no oral, puede incluir una solución acuosa, estéril, un disolvente no acuoso, una suspensión, una emulsión, una formulación secada mediante congelación (liofilizada), y supositorios. El disolvente y la suspensión no acuosos, pueden incluir un aceite vegetal, tal como el propilenglicol, el polietilenglicol, o el aceite de oliva, ó un éster para un uso inyectable, tal como el oleato de etilo. Puede utilizarse Witepsol, Macrogol, Tween 61, aceite de cacao, laurino, o glicerol-gelatina, como base para supositorios.

Si bien las dosis del compuesto de la presente invención pueden variar, en dependencia del estado o peso del paciente, la gravedad de la enfermedad, las formas de dosificación, la ruta o período de administración, la dosis, puede seleccionarse, de una forma apropiada, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. No obstante, para un efecto deseable, el compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, puede administrarse a razón de 0,0001 ~ 1000 mg/kg, ó, de una forma deseable, a razón de 0,01 ~ 500 mg/kg, una vez al día, o varias veces al día. En una forma de presentación de la presente invención, el compuesto de la fórmula química 1, puede mezclarse a razón de un porcentaje del 0,0001 ~ 50%, en peso, con respecto a la cantidad total de la composición.

Adicionalmente, además, la forma farmacéutica para la administración del compuesto de la presente invención, puede incluir una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y utilizarse el compuesto, solo, o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos.

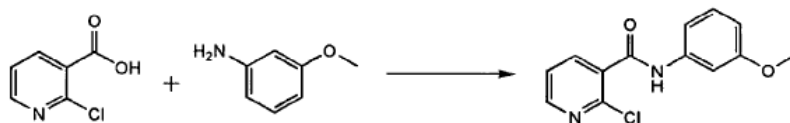
La composición farmacéutica de la presente invención, puede administrarse a mamíferos, incluyendo a los ratos, los animales domésticos, o a humanos, mediante varias rutas o vías. Son previsibles la totalidad de los procedimientos de administración, los cuales pueden incluir la administración peroral, y la administración rectal, o la inyección intravenosa, intramuscular, hipodérmica, interuterina epidural, o intracerebrovascular.

Forma de la invención

El presente concepto técnico inventivo, se explicará en mayor detalle, abajo, a continuación, en base a los ejemplos y datos experimentales, los cuales no pretenden ser limitativos del presente concepto inventivo.

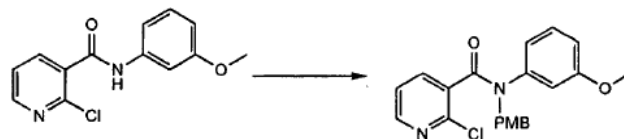
Ejemplo 1: Síntesis del 8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h] [1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Etapas 1: Síntesis de la 2-Cloro-N-(3-metoxifenil)nicotinamida



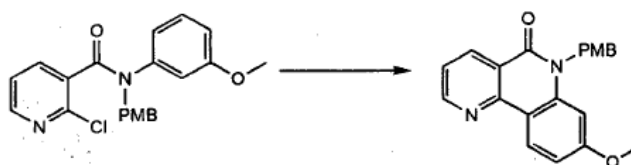
A una solución agitada de ácido 2-cloronicotínico (500 mg, 3,17 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se le añadió, mediante procedimiento de goteo, cloruro de oxalilo (0,407 ml, 4,76 mmol), a la temperatura ambiente. A continuación, se procedió a añadir una gota de N,N-dimetilformamida anhidra y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, se obtuvo el producto intermediario, como, por ejemplo, el cloruro de 2-cloronicotinilo, mediante concentración al vacío. A continuación, se añadió diclorometano anhidro (10 ml), y después, se añadió 3-anisidina (0,390 ml, 3,49 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), mediante procedimiento de goteo a una temperatura de 0 °C a una solución de la mezcla anterior de arriba. Después, se procedió a añadir trietilamina (0,885 ml, 6,347 mmol) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de una hora a una temperatura de 0°C. Una vez que se hubo completado la reacción, se añadió agua y la mezcla resultante, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica separada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (970 mg, aceite de color marfil).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ8,49 (dd, J=2,0Hz, 4,8Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (dd, J=1,6Hz, 7,2Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,41- 7,37 (m, 1H), 7,28 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,13- 7,10 (m, 1H), 6,75 (dd, J=2,4Hz, 8,4Hz, 1H), 3,84 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de la 2-Cloro-N-(4-metoxibencil)-N-(3-metoxifenil)nicotinamida

Se procedió a añadir N,N-dimetilformamida, al compuesto (972,4 mg, 3,1736 mmol) preparado en la etapa 1 y, la mezcla, se enfrió, a una temperatura de 0°C. A continuación, se añadió, lentamente, hidruro sódico (380 mg, 9,52 mmol) y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. Después, se procedió a añadir cloruro de p-metoxibencilo (0,646 ml, 4,76 mmol), a una temperatura de 0°C y la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, se añadió diclorometano y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano: acetato de etilo = 2,5: 1) para obtener el compuesto del epígrafe (1,01 g, rendimiento productivo: 84%, aceite de color marfil).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8,20 (dd, J=1,6Hz, 4,4Hz, 1H), 7,44 (dd, J=1,6Hz, 7,6Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,05 (dd, J=4,8Hz, 7,2Hz, 1H), 7,01 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,8Hz, 2H), 6,64 (dd, J=2,8Hz, 8,4Hz, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)

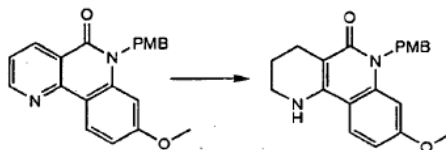
Etapa 3: Síntesis de la 8-Metoxi-6-(4-metoxibencil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución agitada del compuesto (873 mg, 2,28 mmol) preparado en etapa 2 en N, N- dimetilformamida (6,0 ml), se le añadieron, secuencialmente, acetato de paladio (II) (153,6 mg, 0,684 mmol), 1,3- bis (difenilfosfino)propano (282 mg, 0,684 mmol), tributilfosfina (0,563 ml, 2,28 mmol), y carbonato potásico (630 mg, 4,56 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de cuatro horas, a una temperatura de 120 °C. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano: acetato de etilo : diclorometano =1 : 1: 1), para obtener el compuesto del epígrafe (192,4 mg, rendimiento productivo: 24%, sólido de color blanco).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8,96 (dd, J=1,6Hz, 4,4Hz, 1H), 8,771 (d, J=8,8Hz, 1H), 8,767 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,46 (dd, J=4,4Hz, 8,4Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,8Hz, 2H), 6,91 (dd, J=2,0Hz, 8,8Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,8Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

En la reacción, se obtuvo la 10-metoxi- 6-(4-metoxibencil) benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (243,8mg, rendimiento productivo:31%, sólido de color blanco), como subproducto.

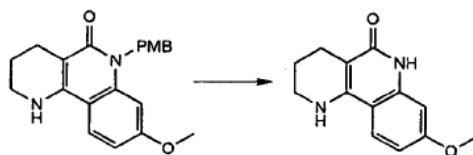
¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9,15 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,4Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

Etapa 4: Síntesis de la 8-Metoxi-6-(4-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

A una solución agitada del compuesto 8-metoxi-6-(4-metoxibencil) benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (192,4 mg, 0,555 mmol) preparada en la etapa 3, en acetato de etilo/ diclorometano/ metanol, se le añadió paladio (Pd) al 10% (20 mg) y, la mezcla ,se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, bajo atmósfera de gas hidrógeno. Una vez que se hubo completado la reacción, se separó el paladio (Pd) al 10%, mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (192,7 mg, rendimiento productivo: 99%, sólido de color marfil).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,40 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,72 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,62 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,39- 3,34 (m, 2H), 2,68- 2,65 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H)

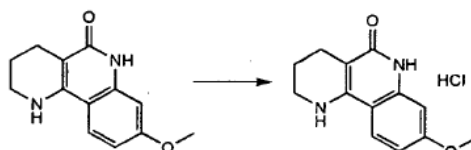
5 Etapla 5: Síntesis de la 8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a añadir ácido trifluoroacético (2 ml) al compuesto (102,9 mg, 0,294 mmol) preparado en la etapa 4 y, la mezcla, se agitó, en un tubo sellado, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, a una temperatura de 100 °C. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo, se agitó, en acetato de etilo/hexano/dietiléter y el sólido resultante, se filtró. El sólido filtrado, se lavó con dietiléter y éste se secó, bajo la acción del vacío, para obtener el compuesto del epígrafe (57,8 mg, rendimiento productivo: 85,5%, sólido de color marfil).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 10,65 (s, 1H), 7,69 (d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,70- 6,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,40- 2,36 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H)

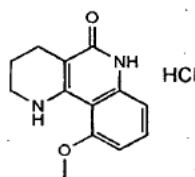
25 Etapla 6: Síntesis de la 8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato



Se procedió a disolver el compuesto (57,8 mg, 0,251 mmol) preparado en la etapa 5, en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió una solución 3,6 N de ácido clorhídrico 1,4-dioxano (1 ml) y a continuación, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Una vez que se hubo completado la reacción, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, y, el residuo obtenido correspondientemente en concordancia, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos en acetato de etilo / dietiléter. El sólido resultante, se filtró y se lavó con dietiléter, para obtener el compuesto del epígrafe (38,1mg, rendimiento productivo: 56,9%, sólido de color verde) .

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,78 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,94- 6,90 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,37- 3,35 (m, 2H), 2,55- 2,52 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H)

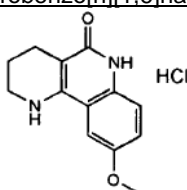
45 Ejemplo 2: Síntesis de la 10-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato



Se procedió a hacer reaccionar la 10-metoxi-6-(4-metoxibencil)benzo[h][1,6]naphthyridin-5(6H)-ona (244 mg, 0,70 mmol) preparada en la etapa 3 del Ejemplo 1, de la misma forma que la se llevó a cabo en las etapas 4 a 6 del Ejemplo 1, para obtener el compuesto del epígrafe (115 mg, rendimiento productivo: 61%, sólido de color blanco) .

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 12,02 (s, 1H), 8,46 (br, 1H), 7,48 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,05 (dd, $J=0,8\text{Hz}$, 8,4Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=0,8\text{Hz}$, 8,4Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,42- 3,40 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H)

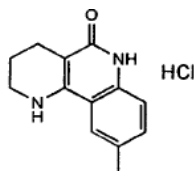
60 Ejemplo 3: Síntesis de la 9-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato



Excepto en cuanto a lo referente al hecho de que se utilizó 4-anisidina, en lugar de 3-anisidina, en la etapa 1, se aplicó el mismo criterio (mismo modo operativo) que en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del epígrafe.

¹H NMR (400MHz, DMSO- d₆); δ 11,76 (s, 1H), 7,83 (br, 2H), 7,50 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,20 (dd, J=9,2Hz, 2,4Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,90 (t, J=5,2Hz, 2H), 2,55 (t, J=5,6Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H)

Ejemplo 4: Síntesis de la 9-Metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

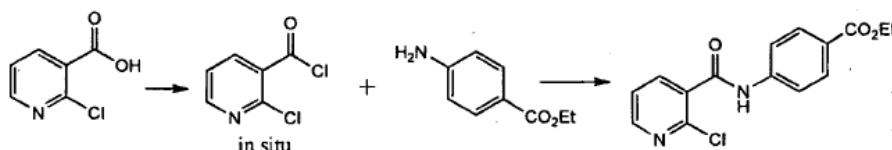


Excepto en cuanto a lo referente al hecho de que se utilizó cloruro de metoximetilo (MOM-Cl), en lugar de cloruro de p-metoxibencilo en la etapa 2, se aplicó el mismo criterio (el mismo modo operativo) que en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del epígrafe.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,72 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,4Hz, 1H), 3,34 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,52 (t, J=6,0Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,80 (t, J=5,2Hz, 2H)

Ejemplo 5: Síntesis del 5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxilato de etilo clorhidrato

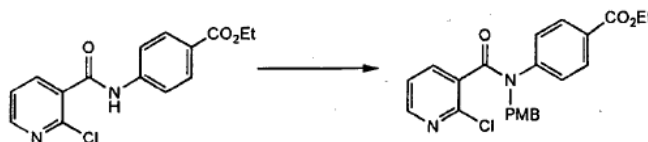
Etapla 1: Síntesis del 4-(2-cloronicotineamido)benzoato de etilo



Se procedió a disolver ácido 2-cloronicotínico (500 mg, 3,17 mmol) en diclorometano (10 ml), y después, se añadió cloruro de oxalilo (0,41 ml, 4,76 mmol) y N, N- dimetilformamida (cat. 1 gota), en este orden, y a continuación, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se disolvió en diclorometano (5 ml). A continuación, se añadió 4-aminobenzoato de etilo (576 mg, 3,48 mmol) y trietilamina (0,88 ml, 6,34 mmol), a la temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de una hora. La mezcla, se vertió en hielo - agua, se extrajo con diclorometano, y a continuación, se lavó con salmuera. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano: acetato de etilo=1: 1) para obtener el compuesto del epígrafe (1,04g, rendimiento productivo: rend. productivo cuantitativo, sólido de color blanco).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8,54~8,53 (m, 1H), 8,40 (brs, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,09 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,75 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,44~7,41 (m, 1H), 4,40- 4,35 (m, 2H), 1,40 (t, J=7,1Hz, 3H)

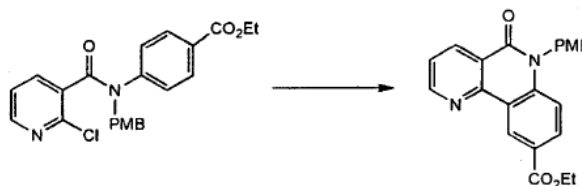
Etapla 2: Síntesis del 4-[2-cloro-N-(4-metoxibencil)aminonicotinamido]benzoato de etilo



A una solución agitada del compuesto (800 mg, 2,62 mmol) preparado en la etapa 1 en N,N-dimetilformamida (10 ml), se le añadió carbonato potásico (1,09 g, 7,87 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,43 ml, 3,15 mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó, a una temperatura de 90°C durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se vertió en hielo - agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano:acetato de etilo=1:1), para obtener el compuesto del epígrafe (990 mg, rendimiento productivo:89%, sólido de color blanco).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8,21 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,47~7,43 (m, 1H), 7,27~7,19 (m, 2H), 7,03~7,00 (m, 3H), 6,83 (d, J=8,4Hz, 2H), 5,07 (brs, 2H), 4,30~4,24 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,1Hz, 3H)

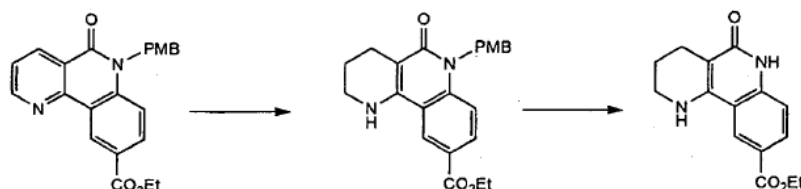
Etapa 3: Síntesis del 6-(4-metoxibencil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxilato de etilo



Se procedió a disolver el compuesto (45 mg, 0,10 mmol) preparado en la etapa 2, en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a la solución, se le añadió 1,3-bis (difenilfosfino)propano (13 mg, 0,031 mmol), acetato de paladio(II) (7 mg, 0,031 mmol), tributilfosfina (26 ml, 0,10 mmol), y carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmol). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de una hora, a una temperatura de 140 °C. La mezcla, se vertió en hielo - agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano:acetato de etilo=2:1), para obtener el compuesto del epígrafe (34,7 mg, rendimiento productivo: 89%, sólido de color blanco).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9,56 (s, 1H), 9,09~9,08 (m, 1H), 8,848,81 (m, 1H), 8,188,16 (m, 1H), 7,61~7,58(m, 1H), 7,44 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,4Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,0Hz, 2H), 5,62 (brs, 2H), 4,44 (q, J=7,3, 6,9Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,1Hz, 3H)

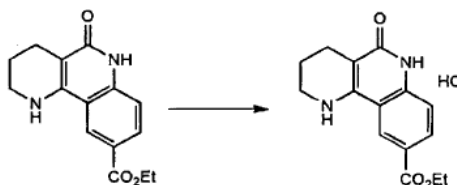
Etapa 4: Síntesis del 5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxilato de etilo



El compuesto (27 mg, 0,069 mmol) preparado en la etapa 3 se disolvió en metanol (5 ml) y diclorometano (5 ml), y éste se aditivó con paladio al 10%. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de gas hidrógeno. Una vez que se hubo completado la reacción, se procedió a eliminar el paladio al 10% (Pd) mediante filtro de Celite y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se disolvió en ácido trifluoroacético (TFA, 2 ml), y la mezcla resultante, se aditivó con anisol (0,64 ml, 0,58 mmol) y una solución acuosa 12 N de ácido sulfúrico (0,097 ml, 1,17 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a una temperatura de 100°C. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de una hora, a una temperatura de 140 °C. La mezcla, se vertió en una solución acuosa, enfriada, de bicarbonato sódico, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, ésta, se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano:metanol=7:1), para obtener el compuesto del epígrafe (7,5 mg, rendimiento productivo : 47%, sólido de color amarillo).

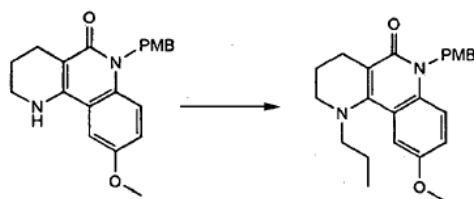
¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,8Hz, 1H), 4,41 (q, J=7,3Hz, 2H), 3,48 (t, 5,5Hz, 2H), 2,67 (t, J=6,2Hz, 2H), 2,001,94 (m, 2H), 1,42 (t, J=7,1Hz, 3H)

Etapa 5: Síntesis del 5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxilato etilo clorhidrato



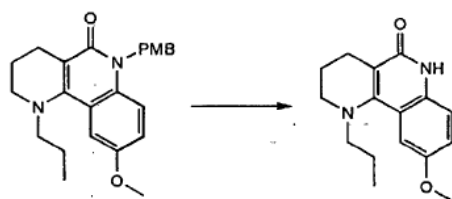
Se procedió a disolver el compuesto (7,5 mg, 0,027 mmol) preparado en la etapa 4, 1,4-dioxano (1 ml), y a esta solución, se le añadieron una solución 3,7 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml), y a continuación, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, se procedió a filtrar el sólido generado, éste se lavó con acetato de etilo, y se secó, bajo la acción del vacío, para obtener el compuesto del epígrafe (4,5 mg, rendimiento productivo: 25%, sólido de color blanco).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,8Hz, 1H), 4,354,29 (m, 2H), 3,31- 3,28 (m, 2H), 2,462,44 (m, 2H), 1,811,74 (m, 2H), 1,351,32 (m, 3H)

Ejemplo 6: Síntesis de la 9-Metoxi-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidratoEtapas 1: Síntesis de la 9-Metoxi-6-(4-metoxibencil)-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

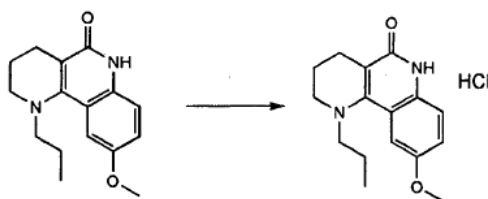
Se procedió a disolver el compuesto de 9-metoxi-6-(4-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,285 mmol) preparado en la etapa 4 del Ejemplo 3, en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esta solución, se le añadió hidruro sódico (17 mg, 0,428 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Después de ello, se añadió 1-bromopropano (0,039 ml, 0,428 mmol) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de una hora más, a la temperatura ambiente. La mezcla, se vertió en agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano: acetato de etilo=1: 1), para obtener el compuesto del epígrafe (56 mg, rendimiento productivo: 50%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,267,14 (m, 4H), 6,986,95 (m, 1H), 6,82- 6,81 (m, 2H), 5,45 (br, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,173,15 (m, 2H), 3,012,97 (m, 2H), 2,71 (t, J=6,8Hz, 2H), 1,94-1,85 (m, 4H), 0,981 (t, J=6,8Hz, 3H)

Etapas 2: Síntesis de la 9-Metoxi-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

El compuesto (56 mg, 0,142 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en trifluoroacético ácido (3 ml) y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de un día. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo:metanol = 15 :1), para obtener el compuesto del epígrafe (31 mg, rendimiento productivo:82%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,62 (s, 1H), 7,30 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 2H), 3,04- 3,00 (m, 2H), 2,70 (t, J=6,8Hz, 2H), 1,921,83 (m, 5H), 0,99 (t, J=7,2Hz, 3H)

Etapas 3: Síntesis de la 9-Metoxi-1-propil-1,2,3-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

El compuesto (31 mg, 0,114 mmol) preparado en la etapa 2, se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y, a la solución resultante, se le añadió una solución 3,7 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml), y a continuación, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, a la temperatura ambiente. Una vez se hubo completado la reacción, la mezcla se concentró, bajo la acción de presión reducida, y se lavó con acetato de etilo, para obtener el compuesto del epígrafe (24 mg, rendimiento productivo:70%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,39 (s, 1H), 9,25-8,66 (br, 1H), 7,25 (d, J=8,8Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,95 (t, J=7,6Hz, 2H), 2,43 (t, J=6,8Hz, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,6Hz, 3H)

Mediante la reacción del Ejemplo 6, se prepararon los siguientes compuestos.

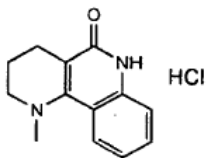
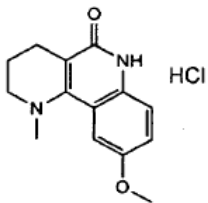
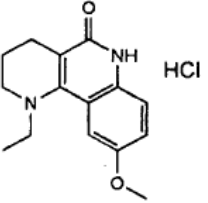
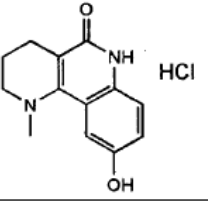
Ejemplo 7: 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Ejemplo 8: 9-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Ejemplo 9: 1-Etil-9-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

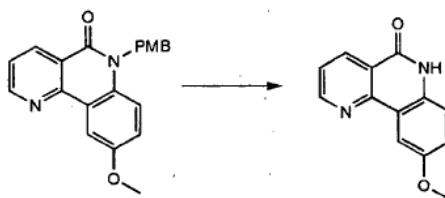
5 Ejemplo 10: 1-Metil-9-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

El compuesto preparado en el Ejemplo 9 se disolvió en diclorometano (2 ml) y una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (4,2 ml). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se vertió en hielo - agua y, el precipitado, se filtró, para obtener el compuesto del epígrafe.

Ej.	Estructura química	Datos del espectro de NMR
7		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.55(s, 1H), 10.11(br, 1H), 7.76(d, J=8.0Hz, 1H), 7.41(m, 1H), 7.29(d, J=8.4Hz, 1H), 7.15(m, 1H), 3.11(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.43(t, J=6.0Hz, 2H), 1.76(m, 2H)
8		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.51(s, 1H), 7.26(d, J=8.8Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.11(d, J=8.8Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.12(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.45(t, J=6.0Hz, 2H), 1.76(m, 2H)
9		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.38(s, 1H), 7.24(d, J=8.8Hz, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.06(m, 4H), 2.42(t, J=6.0Hz, 2H), 1.72(m, 2H), 1.34(t, J=6.4Hz, 3H)
10		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.12(s, 1H), 9.29(s, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 1H), 7.07(d, J=2.4Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 3.05-3.02(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.39(t, J=6.4Hz, 2H), 1.75-1.72(m, 2H)

Ejemplo 11 Síntesis de la 9-(1-Propilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5 (6H)-ona diclorhidrato

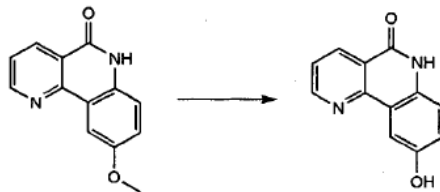
Etapas 1: Síntesis de la 9-Metoxibenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a disolver la 9-metoxi-6-(4-metoxibencil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (50 mg, 0,14 mmol) preparada en etapa 3 del Ejemplo 3, en ácido trifluoroacético (5 ml) y, secuencialmente, se añadió anisól(157 μ l, 1,44 mmol) y ácido sulfúrico 12N (240 μ l, 2,89 mmol. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, a una temperatura de 90°C. La mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, enfriada. Después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo, se lavó con acetato de etilo, se filtró, y se secó bajo la acción del vacío, para obtener el compuesto del epígrafe (25 mg, rendimiento productivo: 77%, sólido de color blanco) .

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,83 (s, 1H), 9,06 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 8,61 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 2,8Hz, 1H), 8,09 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,34 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,23 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)

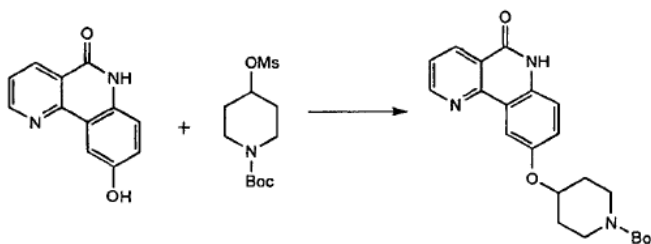
Etapla 2: Síntesis de la 9-Hidroxi benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a disolver el compuesto (190 mg, 0,84 mmol) preparado en la etapa 1, en diclorometano (2 ml), y se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (4,2 ml). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se vertió en hielo - agua y, el precipitado, se recolectó mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (125 mg, rendimiento productivo:70%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,70 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,58 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (dd, $J=7,6\text{Hz}$, 1,2H, 1H), 7,24 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,05 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H)

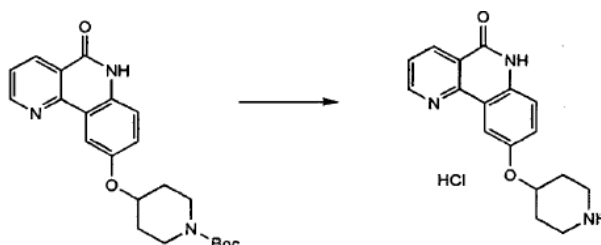
Etapla 3: Síntesis del 4-(5-oxo-5,6-dihidrobenczo[h][1,6]naftiridin-9-iloxi) piperidin-1-carboxilato de tert.-butilo



El compuesto (60 mg, 0,28 mmol) preparado en la etapa 2 y carbonato potásico (120 mg, 0,85 mmol), se disolvieron en acetonitrilo (6 ml) / N,N-dimetilformamida (3 ml) y, a la solución, se le añadió 4-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de tert.-butilo (240 mg, 0,85 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 días, a una temperatura de 100 ~ 110 °C y, se enfrió a la temperatura ambiente. Después de la extracción con cloroformo, la mezcla de reacción se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo: metanol=10: 1), para obtener el compuesto del epígrafe (65 mg, rendimiento productivo: 58%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 11,06 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,80 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 8,27 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,34 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,20 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,42- 3,36 (m, 2H), 1,98-1,97 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

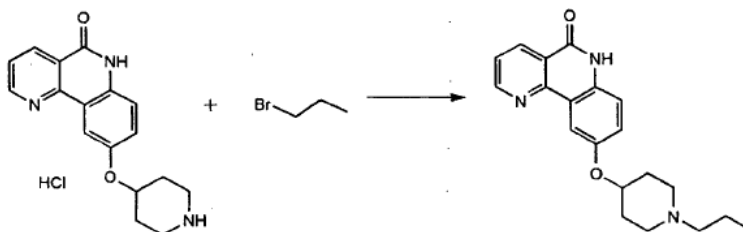
Etapla 4: Síntesis de la 9-(Piperidin-4-iloxi)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (110 mg, 0,28 mmol) preparado en la etapa 3 se disolvió en 1,4-dioxano, se aditivó con una solución 3,7 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano. La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y, el precipitado, se recolectó mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (90 mg, rendimiento productivo: 98%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,89 (s, 1H), 9,10 (br, 2H), 9,06 (m, 1H), 8,64 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 1,6H, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=7,6\text{Hz}$, 4,0Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,31 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, 3,2Hz, 1H), 4,78- 4,76 (m, 1H), 3,24- 3,23 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,16- 2,12 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H)

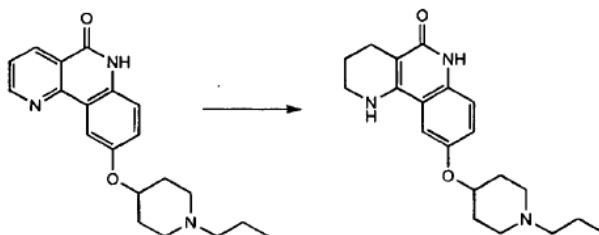
5 Etapa 5: Síntesis de la 9-(1-Propilpiperidin-4-iloxi)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a disolver el compuesto (55 mg, 0,17 mmol) preparado en la etapa 4 y carbonato potásico (70 mg, 0,50 mmol), en acetonitrilo (10 ml), y se añadió 1-bromopropano (53 μl , 0,058 mol), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 60 $^{\circ}\text{C}$ y, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida. A continuación, se procedió a purificar el residuo, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo:metanol=5:1), para obtener el compuesto del epígrafe (34 mg, rendimiento productivo:61%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 10,59 (s, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,80 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H), 8,27 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,56 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 4,8Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,21 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

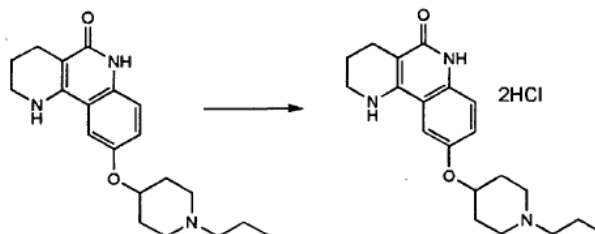
Etapa 6: Síntesis de la 9-(1-Propilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (30 mg, 0,09 mmol) preparado en la etapa 5 se disolvió en etanol(4 ml)/diclorometano (2 ml) y, a la solución, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(6 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, bajo la acción de gas hidrógeno. Mediante la utilización de Celite, se eliminó el Paladio al 10% (Pd) y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. Se añadió acetato de etilo y, el precipitado, se recolectó mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (28 mg, rendimiento productivo:92%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$); δ 7,18- 7,14 (m, 2H), 7,05 (d $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,12- 2,09 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,00 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

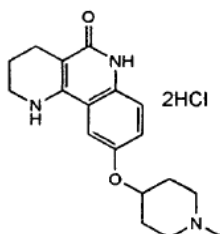
Etapa 7: Síntesis de la 9-(1-Propilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato



El compuesto (28 mg, 0,08 mmol) preparado en la etapa 6 se disolvió en etanol/ 1,4-dioxano y, a la solución resultante, se le añadió una solución 3,7 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano. La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla se concentró, bajo la acción de presión reducida, y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (27 mg, rendimiento productivo: 79%, sólido de color amarillo) .

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,77 (m, 1H), 10,73 (br, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,15- 3,05 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,23- 2,19 (m, 2H), 2,08- 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,2Hz, 3H)

Ejemplo 12: Síntesis de la 9-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

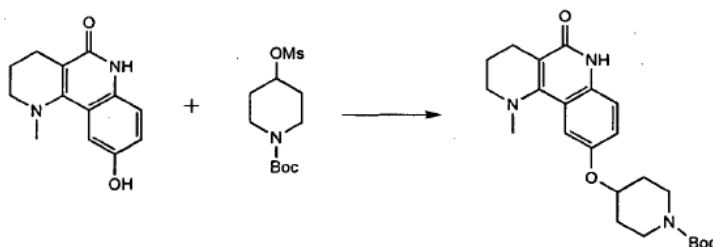


Excepto en cuanto a lo referente al hecho de que se utilizó 1-bromometano, en lugar de bromopropano, en la etapa 5 del Ejemplo 11, se utilizó el mismo criterio (la misma forma) que en el Ejemplo 11, para obtener el compuesto del epígrafe.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,52 (d, J=12,0Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34- 7,31 (m, 1H), 7,25- 7,20 (m, 1H), 4,76- 4,59 (m, 1H), 3,50- 3,29 (m, 4H), 3,15- 3,06 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,23- 2,04 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 4H)

Ejemplo 13: Síntesis de la 1-Metil-9-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

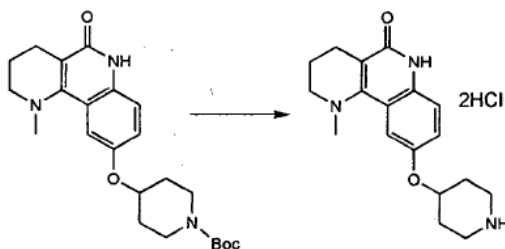
Etapas 1: Síntesis del 4-(1-metil-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-iloxi)piperidin-1-carboxilato de tert.-butilo



Se procedió a disolver la 9-Hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) preparada en el Ejemplo 10, en acetonitrilo (8 ml) / N,N- dimetilformamida (4 ml) y, a la solución resultante, se le añadió 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de tert.-butilo (220 mg, 0,78 mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de cuatro días, a una temperatura de 90-100 °C, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo: metanol=20: 1), para obtener el compuesto del epígrafe (70 mg, rendimiento productivo: 65%, aceite de color marrón).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 11,35 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,06 (dd, J=8,8Hz, 3,2Hz, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,69 (t, J=6,4Hz, 2H), 1,95-1,75 (m, 6H), 1,47 (s, 9H)

Etapas 2: Síntesis de la 1-Metil-9-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



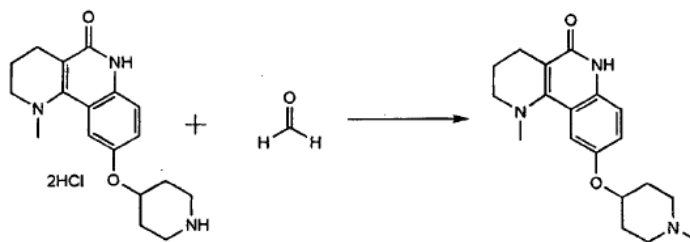
El compuesto (70 mg, 0,17 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y, a la solución resultante, se le añadió una solución 3,7 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano. La mezcla resultante, se agitó,

durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y, el precipitado, se recolectó mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (56 mg, rendimiento productivo:86%, sólido de color marrón).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,35 (s, 1H), 8,97-8,83 (m, 2H), 7,24- 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,8Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,42 (t, J=6,4Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 4H)

Ejemplo 14: Síntesis de la 1-Metil-9-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

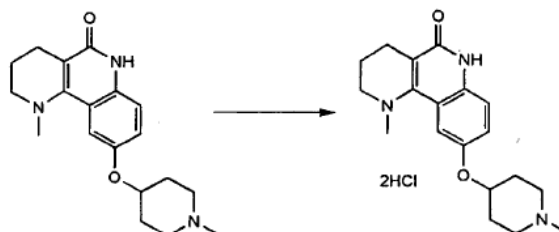
Etapa 1: Síntesis de la 1-Metil-9-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (45 mg, 0,13 mmol) preparado en la etapa 2 del Ejemplo 13, se disolvió en metanol(3 ml)/diclorometano (3 ml), y a la solución resultante, se le añadió, secuencialmente, formaldehído (29 μl , 0,38 mmol), acético ácido (12 μl , 0,22 mmol), y triacetoxiborhidrato sódico (108 mg, 0,51 mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, enfriada. La mezcla, se extrajo con cloroformo y se lavó con salmuera. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 5 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (28 mg, rendimiento productivo:66%, aceite de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 10,99 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,06 (dd, J=8,8Hz, 2,0Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,68 (t, J=6,4Hz, 2H), 2,43- 2,32 (m, 5H), 2,07 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 4H)

Etapa 2: Síntesis de la 1-Metil-9-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

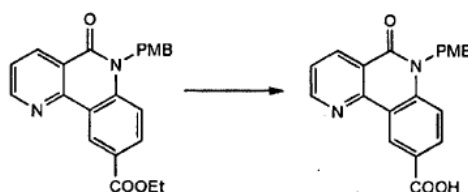


El compuesto (25 mg, 0,08 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y, a esta solución, se le añadió una solución 3,7 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 días, a la temperatura ambiente y, el precipitado, se recolectó mediante filtrado para obtener el compuesto del epígrafe (524 mg, rendimiento productivo:79%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,48 (s, 1H), 10,90 (m, 1H), 7,32- 7,14 (m, 3H), 4,75-4,54 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,76-2,71 (m, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,22-1,90 (m, 4H), 1,79 (m, 2H)

Ejemplo 15: Síntesis de la 5-Oxo-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenczo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida diclorhidrato

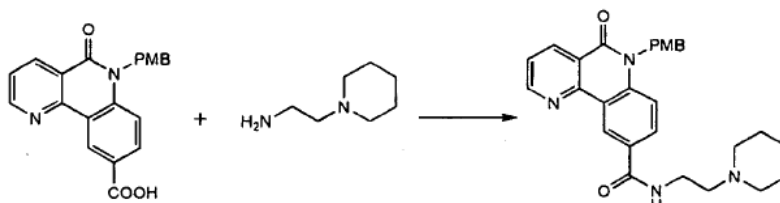
Etapa 1: Síntesis del ácido 6-(4-Metoxibencil)-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[h][1,6]naftiridin-9-carboxílico



El compuesto (200 mg, 0,51 mmol) preparado en la etapa 3 del Ejemplo 5, se disolvió en metanol y, a la solución resultante, se le añadió hidróxido sódico 1N (5 ml). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, y ésta se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y se añadió agua. La capa acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. Sin ningún proceso de purificación por separado, se obtuvo el compuesto del epígrafe (140 mg, rendimiento productivo:76%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,37 (s, 1H), 9,149,13 (m, 1H), 8,73 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,787,75 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,7Hz, 2H), 6,87 (d, J=7,3Hz, 2H), 5,58 (brs, 2H), 3,69 (s, 3H)

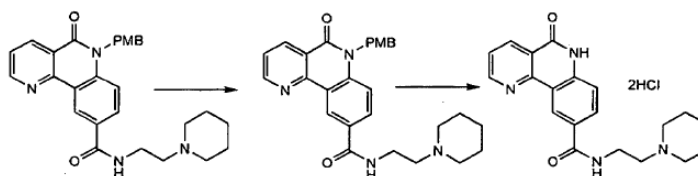
Etapas 2: Síntesis de la 6-(4-Metoxibencil)-5-oxo-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-5,6-dihidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida



Se procedió a disolver el compuesto (30 mg, 0,09 mmol) preparado en la etapa 1, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida clorhidrato (EDC, 48 mg, 0,25 mmol), e hidrato de 1-Hidroxi-benzotriazol (HOBt, 34 mg, 0,25 mmol), en N,N-dimetilformamida (5 ml) y, a esta solución, se le añadió 1-(2-aminoetil)piperidina (0,033 ml, 0,23 mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y se vertió en hielo - agua. Después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 7 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (82 mg, rendimiento productivo: 92%, sólido de color blanco) .

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,26 (s, 1H), 9,029,00 (m, 1H), 8,80~8,78 (m, 1H), 8,05~8,02 (m, 1H), 7,577,54 (m, 1H), 7,42 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,32 (brs, 1H), 7,21 (d, J=8,4Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,8Hz, 2H), 5,58 (brs, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62~3,57 (m, 2H), 2,64 (t, J=6,2Hz, 2H), 2,51 (brs, 4H), 1,68~1,62 (m, 4H), 1,49~1,48 (m, 2H)

Etapas 3: Síntesis de la 5-oxo-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida clorhidrato

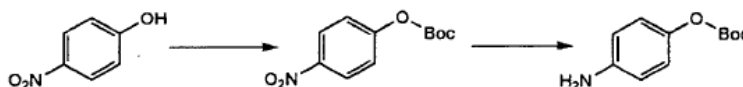


Se procedió a hacer reaccionar el compuesto (82 mg, 0,17 mmol) preparado en la etapa 2, de la misma forma que la que se llevó a cabo en las etapas 4 y 5 del Ejemplo 1, para obtener el compuesto del epígrafe (9,1 mg, rendimiento productivo:15%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,28 (s, 1H), 9,99 (brs, sal), 8,948,92 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,8Hz, 1H), 3,703,68 (m, 2H), 3,563,53 (m, 2H), 3,333,25 (m, 4H), 2,922,87 (m, 2H), 2,472,45 (m, 2H), 1,821,78 (m, 6H), 1,711,68 (m, 1H), 1,391,36 (m, 1H)

Ejemplo 16: Síntesis de la 9-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Etapas 1: Síntesis del tert.-butilcarbonato de 4-aminofenilo

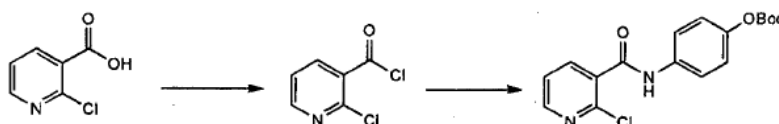


Se procedió a disolver 4-nitrofenol(2 g, 14,37 mmol) en diclorometano (25 ml), y a esta solución, se le añadió bicarbonato de di-tert.-butilo (3,76 g, 17,25 mmol) y 4- dimetilaminopiridina (2,28 g, 18,68 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 horas, a la temperatura ambiente y se vertió en agua. Después de la extracción con cloroformo, la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), y se

añadió paladio al 10% (Pd)(300 mg). La mezcla se agitó, a continuación, bajo atmósfera de gas hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 1 día, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, se eliminó el Paladio al 10% (Pd), mediante filtro de Celite y, el filtrado, se concentró, hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (2,7 g, rendimiento productivo: 90%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,94 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 2H), 6,64 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 2H) 3,62 (br, 2H), 1,54 (s, 9H)

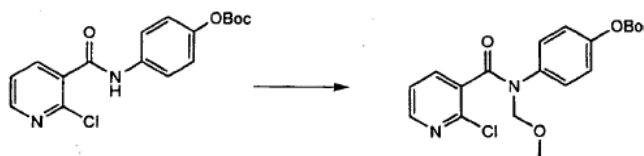
Etapa 2: Síntesis del 4-(cloronicotinamino)fenilcarbonato de tert.-butilo



A una solución agitada de ácido 2-cloronicotínico (1 g, 6,35 mmol) en diclorometano se añadieron, mediante procedimiento de goteo, cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, a una temperatura de 0°C . La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo se disolvió, a continuación, en diclorometano, éste se aditivó con el compuesto consistente en el tert.-butilcarbonato de 4-aminofenilo (1,46 g, 7 mmol), preparado en la etapa 1, y trietilamina, a una temperatura de 0°C . La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, a la temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y ésta se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 10 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (2,05 g, rendimiento productivo: 93%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,54- 8,52 (m, 1H), 8,21- 8,19 (m, 1H) 8,17 (br, 1H), 7,57 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,24 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 2H), 1,54 (s, 9H)

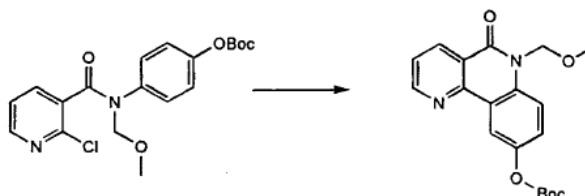
Etapa 3: Síntesis del 4-[2-cloro-N-(metoximetil)nicotin amino]fenilcarbonato de tert.-butilo



El compuesto (2 g, 5,09 mmol) preparado en la etapa 2, se disolvió en N, N- dimetilformamida, y a esta solución, se le añadió hidruro sódico (407 mg, 10,02 mmol), de una forma lenta, a una temperatura de 0°C . Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió clorometilmetiléter, mediante procedimiento de goteo, y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, se añadió cloroformo y agua, y se procedió a extraer la mezcla. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 2 : 1). para obtener el compuesto del epígrafe (1,16 g, rendimiento productivo: 52%, sólido de color amarillo) .

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,24- 8,22 (m, 1H), 7,47- 7,45 (m, 1H), 7,12- 7,04 (m, 5H), 5,26 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,54 (s, 9H) .

Etapa 4: Síntesis del 6-(metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-ilcarbonato de tert.-butilo

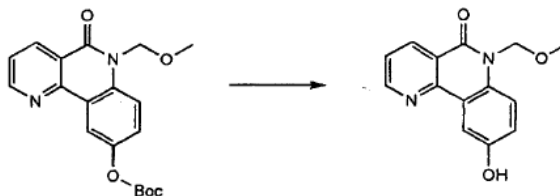


El compuesto (1,16 g, 3,23 mmol) preparado en la etapa 3, se disolvió en N, N- dimetilformamida, secuencialmente, y después se procedió a añadir acetato de paladio (II) (218 mg, 0,97 mmol), 1, 3-bis (defenilfosfina)propano (400 mg, 0,97 mmol), tributilfosfina (0,80 ml, 3,23 mmol), y carbonato potásico (894 mg, 6,47 mmol). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 horas y se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadieron agua y diclorometano y, la mezcla, se extrajo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y ésta se concentró hasta secado. A continuación, se procedió a purificar el residuo mediante cromatografía flash (de

evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (580 mg, rendimiento productivo: 55%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,01-9,00 (m, 1H), 8,78- 8,75 (m, 1H), 8,36 (d, $J=1,4\text{Hz}$, 1H), 7,58- 7,52 (m, 2H), 7,29- 7,26 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

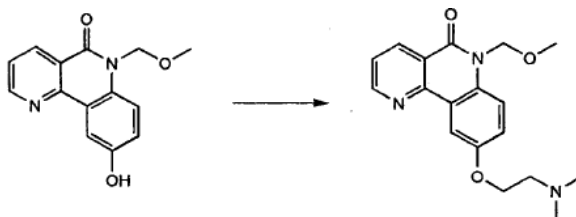
Etapas 5: Síntesis de la 9-Hidroxi-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (580 mg, 1,627 mmol) preparado en la etapa 4 se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml), y después, se añadió una solución 3,7 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, a la temperatura ambiente y el precipitado, se recolectó mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (410 mg, rendimiento productivo: 98%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 9,60-9,15 (br, 1H), 9,07-9,05 (s, 1H), 8,66- 8,64 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70- 7,67 (m, 1H), 7,47 (d, $J=4,6\text{Hz}$, 1H), 7,15- 7,12 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

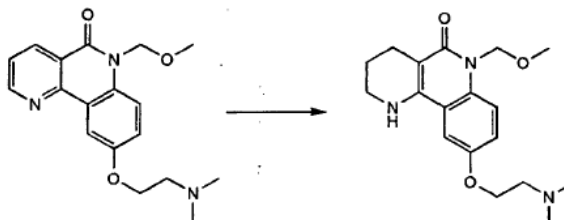
Etapas 6: Síntesis de la 9-[2-(Dimetilamino)etoxil]-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (60 mg, 0,234 mmol) preparado en la etapa 5, se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y, a continuación, éste se aditivó con carbonato potásico (161 mg, 1,17 mmol) y yoduro potásico (8 mg, 0,047 mmol). Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió cloruro de N,N-dimetilaminoetilo clorhidrato, a la temperatura ambiente y la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo adicional de un día, a una temperatura de 70 °C. La mezcla, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 10 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (40 mg, rendimiento productivo: 53%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,01-9,00 (m, 1H), 8,78- 8,75 (m, 1H), 8,36 (d, $J=1,4\text{Hz}$, 1H), 7,57- 7,52 (m, 2H), 7,29- 7,26 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,26 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,81 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 2,38 (s, 6H).

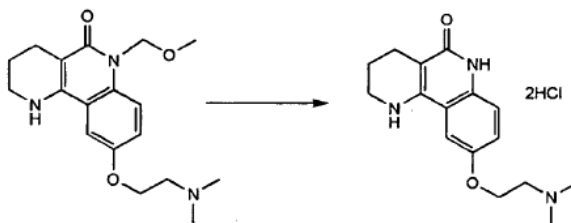
Etapas 7: Síntesis de la 9-[2-(Dimetilamino)etoxil]-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a disolver el compuesto (40 mg, 0,122 mmol) preparado en la etapa 6 y, en diclorometano/metanol(5 ml), y a continuación, se añadió Paladio al 10% (Pd)(4 mg). La mezcla resultante, se agitó, bajo atmósfera de gas hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de un día, a la temperatura de ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, la solución, se filtró con Celite y, el filtrado, se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo:metanol=10:1) para obtener el compuesto del epígrafe (40 mg, rendimiento productivo: 99%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,47- 7,44 (m, 2H), 7,08- 7,06 (m, 1H), 5,75 (br, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,53 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,22 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,69 (t, J=6,4Hz, 2H), 1,95 (m, 2H) .

Etapla 8: Síntesis de la 9-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato



El compuesto (40 mg, 0,120 mmol) preparado en la etapa 7, se disolvió en etanol(3 ml), y a continuación, se procedió a añadir ácido clorhídrico 12 N (2 ml). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, a una temperatura de 90°C. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se lavó acetato de etilo, para obtener el compuesto del epígrafe (36 mg, rendimiento productivo:84%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11,70 (s, 1H), 10,61 (br, 1H), 7,99- 7,80 (br, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,24 (d, J=4,8Hz, 1H), 4,43 (t, J=4,4Hz, 2H), 3,54- 3,53 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,56- 2,51 (m, 2H), 1,82 (m, 2H)

Mediante la reacción del Ejemplo 16, se prepararon compuestos como los que siguen a continuación.

Ejemplo 17: 9-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 18: 9-(2-Metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Ejemplo 19: 9-[2-(Piperazin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclorhidrato

Ejemplo 20: 9-Etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Ejemplo 21: 9-[3-(Piperidin-1-il) propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 22: 9-(2-Aminoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 23: 9-[2-(4-Fenilpiperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 24: 9-(2-Hidroxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Ejemplo 25: 9-Fenetoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 26: 9-[2-(Dietilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

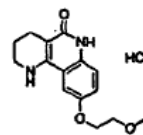
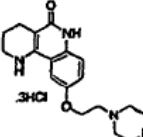
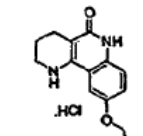
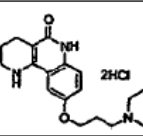
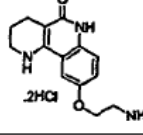
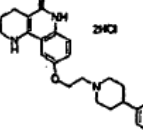
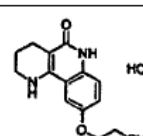
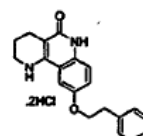
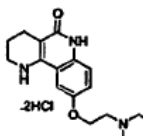
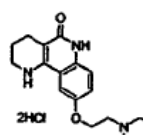
Ejemplo 27: 9-(2-Morfolinoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 28: Cloruro de 1,1-dietil-4-[2-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-iloxi)etil] piperazin-1-io

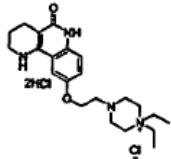
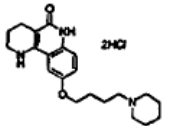
Ejemplo 29: 9-[4-(Piperidin-1-il)butoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ej.	Estructura química	Datos del espectro de NMR
17		^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.03(s, 1H), 10.87(br, 1H), 7.78(s, 1H), 7.45(m, 1H), 7.28(m, 1H), 4.53(m, 2H), 3.56-3.39(m, 6H), 3.01(m, 2H), 2.57(m, 2H), 1.80-1.71 (m, 7H), 1.38(m, 1H)

Continuación tabla

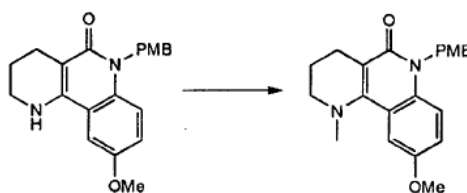
Ejem- plo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
18		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.73(m, 1H), 7.75(br, 1H), 7.51(s, 1H), 7.35(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.14(t, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 3.69(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.37(m, 2H), 3.32(s, 3H), 2.55-2.53(m, 2H), 1.84-1.81(m, 2H)
19		^1H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 7.70(s, 1H), 7.53(m, 2H), 4.58(s, 2H), 3.79-3.48(m, 6H), 2.71(m, 2H), 2.01(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)
20		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.93(s, 1H), 7.97(br, 2H), 7.52(s, 1H), 7.38(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.06(qt, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.37(m, 2H), 2.54(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.33(t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)
21		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10.30(brs, 1H), 7.23~7.20(m, 2H), 6.87~6.94(m, 1H), 5.06(brs, 2H), 4.04(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.47-3.43(m, 2H), 2.76~2.72(m, 2H), 2.64~2.56(m, 6H), 2.07~2.02(m, 4H), 1.69~1.63(m, 4H), 1.47~1.42(m, 2H)
22		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12.02(s, 1H), 8.13(br, 3H), 7.79(s, 1H), 7.47(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.25(m, 1H), 4.47(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.41(m, 2H), 2.52(m, 2H), 1.85(m, 2H)
23		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.10(s, 1H), 10.34(br, 1H), 7.51(s, 1H), 7.35-7.31(m, 3H), 7.24-7.22(m, 3H), 7.18-7.16(m, 1H), 4.43(s, 2H), 3.67-3.64(m, 4H), 3.36-3.33(m, 2H), 3.19-3.14(m, 4H), 2.86-2.78(m, 2H), 2.06-2.00(m, 4H), 1.79-1.78(m, 2H)
24		^1H NMR(400MHz, DMSD- d_6); δ 11.54(s, 1H), 7.72-7.46(br, 1H), 7.46(s, 1H), 7.31(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.02-4.01(m, 2H), 3.74-3.73(m, 2H), 3.36(m, 2H), 2.54(m, 2H), 1.82(m, 2H)
25		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12.08(s, 1H), 8.07(br, 2H), 7.57(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.43(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.29(m, 4H), 7.25-7.16(m, 2H), 4.22(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.36(m, 2H), 3.07(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.57(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.80(m, 2H)
26		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 12.00(s, 1H), 10.76(s, 1H), 8.28(br, 2H), 7.78(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.45(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.27(dd, $J=8.8\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 4.48(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.52(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.23-3.20(m, 4H), 2.57(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 1.83(m, 2H), 1.26(t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)
27		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.78(s, 1H), 11.40(s, 1H), 7.69(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.25(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 4.51(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.97(d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 3.84(t, $J=12\text{Hz}$, 2H), 3.57(m, 2H), 3.51(d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 3.40-3.37(m, 2H), 3.23-3.20(m, 2H), 2.56-2.53(m, 2H), 1.84-1.81(m, 2H)

Continuación tabla

Ejemplo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
28		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.86(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.40(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.51(s, 2H), 3.79(s, 8H), 3.71(s, 2H), 3.54(br s, 4H), 3.39(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.54(s, 2H), 1.81(s, 2H), 1.21(t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)
29		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.56(m, 1H), 10.03(d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 8.57(br, 1H), 7.75(br, 1H), 7.53(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.06-4.04(m, 2H), 3.43-3.37(m, 6H), 3.11-3.04(m, 1H), 3.01-2.94(m, 1H), 2.88-2.75(m, 2H), 1.81-1.70(m, 10H), 1.5(m, 2H)

Ejemplo 30: Síntesis de la 1-Metil-9-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

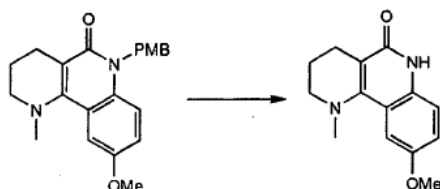
Etapa 1: Síntesis de 9-Metoxi-6-(4-metoxibencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a disolver la 9-metoxi-6-(4-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (500 mg, 1,36 mmol), en N, N- dimetilformamida (10 ml) y, a continuación, a la solución resultante, se le añadió hidruro sódico (140 mg, 2,04 mmol), a una temperatura de 0°C. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió yodometano (0,13 ml, 2,04 mmol) y, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 0°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla, se vertió en hielo - agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo =1 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (445 mg, rendimiento productivo: 90%, sólido de color blanco) .

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,32~7,31 (m, 1H), 7,22~7,20 (m, 1H), 7,17 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,98~6,95 (m, 1H), 6,83 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,18~3,15 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,71 (t, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 1,93 (m, 2H)

Etapa 2: Síntesis de la 9-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

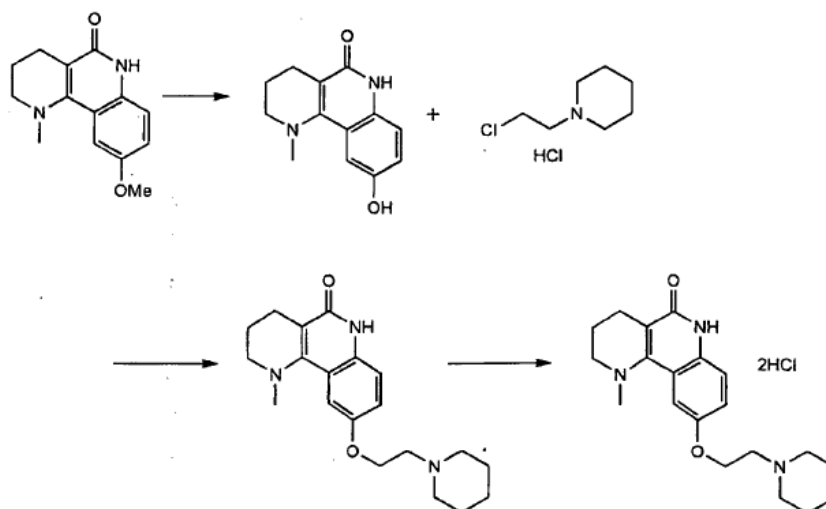


El compuesto (440 mg, 1,20 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en ácido trifluoroacético en exceso (3 ml) y, la mezcla resultante, se calentó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se vertió en hielo - agua y ésta se acidificó con una solución acuosa 2N hidróxido sódico. Después de haber procedido a acidificar con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, la solución cruda, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica, se secó sobre, sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación

instantánea) de columna (diclorometano : metanol = 10 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (260 mg, rendimiento productivo:88%, sólido de color blanco).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9,89 (brs, 1H), 7,24- 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,06~7,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,18~3,15 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,67 (t, J=6,4Hz, 2H), 1,91~1,85 (m, 2H)

Etapas 3: Síntesis de la 1-Metil-9-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

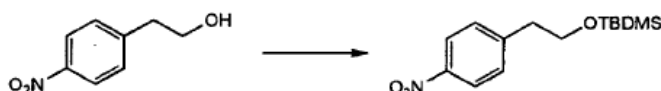


El compuesto (50 mg, 0,20 mmol) preparado en la etapa 2, se disolvió en diclorometano (3 ml) y, a la solución resultante, se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (0,61 ml, 0,61 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a la temperatura ambiente y, ésta, se vertió en una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta secado. Y, a continuación, el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a éste, se le añadió carbonato potásico (72 mg, 0,52 mmol) y 1-(2-cloroetil) piperidina (48 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, a una temperatura de 90 °C y ésta se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 7 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (24,7 mg, rendimiento productivo: 34%, sólido de color blanco). El compuesto obtenido (23 mg, 0,067 mmol), se hizo reaccionar siguiendo el mismo criterio y de la misma forma que en la etapa 5 del Ejemplo 5, para obtener el compuesto del epígrafe (21 mg, rendimiento productivo: 73%, sólido de color amarillo).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,41 (brs, 1H), 10,42 (brs, sal), 7,27~7,22 (m, 2H), 7,16~7,14 (m, 1H), 4,45~4,43 (m, 2H), 3,56~3,46 (m, 4H), 3,09~3,02 (m, 2H), 2,99~2,94 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,45~2,41 (m, 2H), 1,79~1,67

Ejemplo 31: Síntesis de la 9-[2-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Etapas 1: Síntesis de tert.-butildimetil(4-nitrofenetoxi)silano



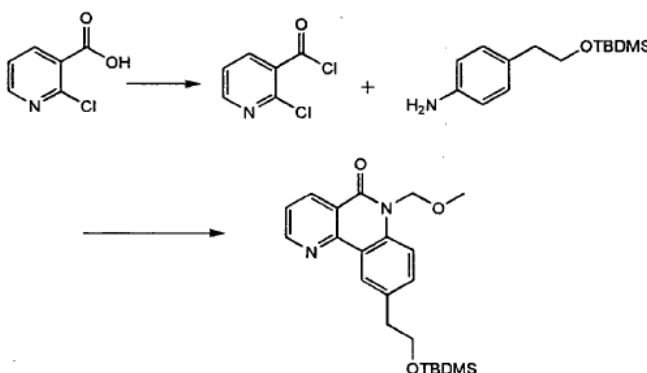
Se procedió a disolver 4-nitrofenetilalcohol(1,0 g, 5,98 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y a esta solución, se le añadieron, secuencialmente, cloruro de tert.-butildimetilsililo (990 mg, 6,58 mmol) e imidazol (450 mg, 6,58 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (de acetato etilo:hexano =1 : 8) para obtener el compuesto del epígrafe (1,65 g, rendimiento productivo: 98%, aceite de color amarillo) .

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8,19 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,43 (d, J=8,8Hz, 2H), 3,90 (t, J=6,4Hz, 2H), 2,96 (t, J=6,4Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H)

Etapla 2: Síntesis de la 4-[2-(tert.-butildimetilsililo)etil]anilina

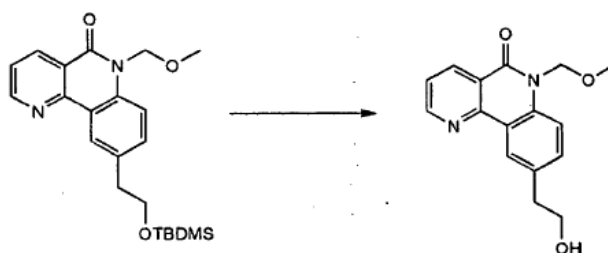
El compuesto (1,65 g, 5,86 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y, a la solución resultante, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(165 mg) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 días, bajo atmósfera de gas hidrógeno. El Paladio 10% (Pd), se eliminó, mediante la utilización de un filtro de Celite y, el filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (acetato de etilo : hexano = 1 : 4), para obtener el compuesto del epígrafe (1,4 g, rendimiento productivo:95%, aceite incoloro).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,00 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 6,63 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 3,74 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,72 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H)

Etapla 3: Síntesis de la 9-[2-(tert.-butilmetilsililo)etil]-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

Se procedió a llevar a cabo el mismo procedimiento que en las etapas 2-4 del Ejemplo 16, mediante la utilización del ácido 2-cloronicotínico (800 mg, 5,08 mmol), para obtener el compuesto del epígrafe (950 mg, rendimiento productivo (4ª etapa):47%, aceite de color amarillo).

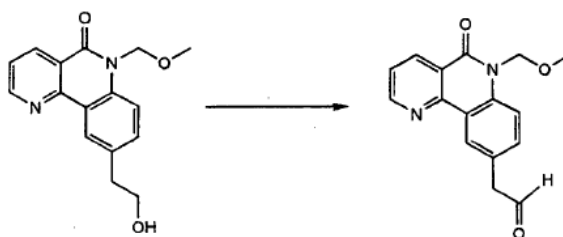
^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,01 (dd, $J=4,4\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H), 8,75 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H), 8,70 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,56- 7,48 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 3,88 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,98 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H)

Etapla 4: Síntesis de 9-(2-Hidroxietil)-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

El compuesto (850 mg, 2,13 mmol) preparado en la etapa 3, se disolvió en una solución 3,7 N de ácido clorhídrico /1,4-dioxano y, la solución, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, el precipitado, se recolectó mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (540 mg, rendimiento productivo:89%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$); δ 9,06-9,04 (m, 1H), 8,83- 8,79 (m, 2H), 7,66 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 4,8Hz, 1H), 7,59- 7,54 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,85 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,99 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H)

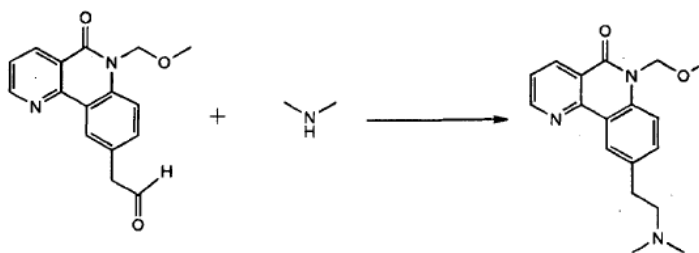
Etapla 5: Síntesis del 2-[6-(Metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenczo[h][1,6]naftiridin-9-il]acetaldehído



Se procedió a disolver el compuesto (50 mg, 0,18 mmol) preparado en la etapa 4, en diclorometano (10 ml) y, a esta solución, se le añadió periodinano de Dess-Martin (112 mg, 0,26 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos, a la temperatura ambiente, y ésta se vertió en una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La mezcla, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (acetato de etilo : hexano = 1 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (25 mg, rendimiento productivo : 50%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,85 (s, 1H), 9,01 (dd, $J=4,4\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 8,78- 8,74 (m, 2H), 7,64 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,55 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 4,4Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,47 (s, 3H)

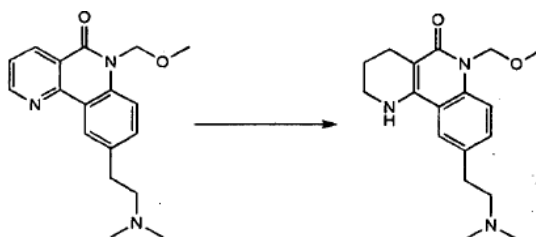
Etapla 6: Síntesis de 9-([2-(Dimetilamino)etil]-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (35 mg, 0,12 mmol) preparado en la etapa 5, se disolvió en metanol (5 ml) y, a la solución resultante, secuencialmente, se le añadió dimetilamina (0,52 ml, 1,04 mmol), cianoborhidrato sódico (8 mg, 0,13 mmol), cloruro de zinc (II) (8 mg, 0,06 mmol), y una solución 1,25 N de ácido clorhídrico en metanol (0,58 ml, 0,72 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de una hora, a una temperatura de 0°C y, ésta, se vertió en bicarbonato sódico solución acuosa. La mezcla, se extrajo con cloroformo y se lavó con salmuera. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y ésta se concentró, hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 5 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (22 mg, rendimiento productivo:59%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,02 (dd, $J=4,4\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 8,76 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 1,6H, 1H), 8,69 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,58- 7,47 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,97 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,67 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,36 (s, 6H)

Etapla 7: Síntesis de la 9-[2-(Dimetilamino)etil]-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

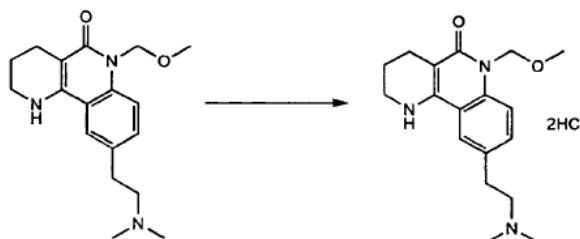


El compuesto (22 mg, 0,07 mmol) preparado en la etapa 6, se disolvió en etanol(4 ml)/diclorometano (2 ml), y, a la solución resultante, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(5 mg) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, bajo la acción de gas hidrógeno y ésta se filtró, mediante la utilización de Celite, para eliminar el Paladio al 10% (Pd). A continuación, se procedió a concentrar el filtrado, bajo la

acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (20 mg, rendimiento productivo:90%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,29 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,68 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 2,59 (s, 6H), 1,99-1,93 (m, 2H)

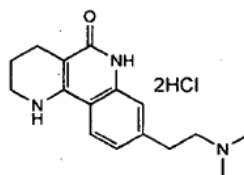
Etapla 8: Síntesis de la 9-[2-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato



Se procedió a disolver el compuesto (20 mg, 0,06 mmol) preparado en la etapa 7, en etanol(4 ml) y, a la solución resultante, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 8 horas, a una temperatura de 80 °C y, ésta, se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se concentró bajo, la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (18 mg, rendimiento productivo:82%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,91 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,46- 7,43 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,55 (m, 2H), 1. 81 (m, 2H)

Ejemplo 32: Síntesis de la 8-[2-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato



Se aplicó el mismo procedimiento que el del Ejemplo 31, para obtener el compuesto del epígrafe.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 10,99 (s, 1H), 10,76 (br, 1H), 8,79 (br, 1H), 7,83- 7,81 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,92- 6,80 (m, 1H), 4,37- 4,35 (m, 2H), 3,37- 3,34 (m, 2H), 3,06- 3,02 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,46- 2,43 (m, 2H), 1,79- 1,78 (m, 2H)

Ejemplo 33: Síntesis de la 9-[3-(Dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

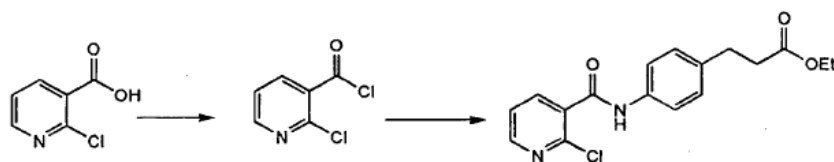
Etapla 1: Síntesis del 3-(4-aminofenil) propanoato de etilo



Se procedió a disolver 3-(4-Nitrofenil)acrilato de etilo (3 g, 13,56 mmol) en metanol/ tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió Paladio al 10% (Pd)(300 mg). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, bajo atmósfera de gas hidrógeno, a la temperatura ambiente y, ésta, se filtró mediante la utilización de Celite, para eliminar Paladio al 10% (Pd). A continuación, se procedió a concentrar el filtrado, bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (2,14 g, rendimiento productivo: 82%, líquido incoloro) .

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,99 (d, $J=4,0\text{Hz}$, 2H), 6,62 (d, $J=4, 2\text{Hz}$, 2H) 4,12 (q, $J=3,6\text{Hz}$, 2H), 3,58 (br, 2H), 2,84 (t, $J=8,0$, 2H), 2,56 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 1,24 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).

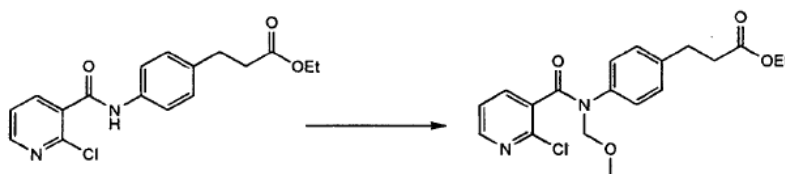
Etapla 2: Síntesis del 3-[4-(2-Cloronicotinamido)fenil]propanoato de etilo



Se procedió a disolver ácido 2-cloronicotínico (1 g, 6,35 mmol) en diclorometano y, a la solución, se le añadió cloruro de oxalilo, una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, ésta, se concentró, bajo la acción de presión reducida. Y, a continuación, el ácido cloruro obtenido, se disolvió en diclorometano y se enfrió a una temperatura de 0°C. A continuación, se añadieron el 3-(4- nitrofenil)acrilato de etilo (1,35 g, 7 mmol), preparado en la etapa 1 y trietilamina, y la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. La mezcla, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 10 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (2,1 g, rendimiento productivo: 92%, líquido incoloro).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,53- 8,51 (m, 1H), 8,21- 8,19 (m, 3H) 8,15 (br, 1H), 7,57 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30- 7,22 (m, 2H), 4,15- 4,09 (m, 2H), 2,96 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,62 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 1,25 (m, 3H).

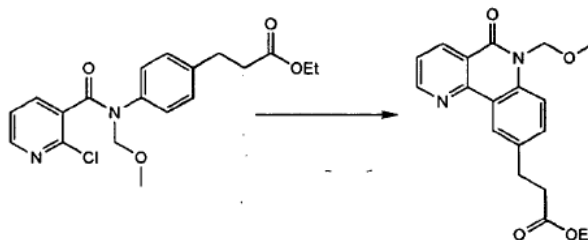
Etapa 3: Síntesis del 3-[4-[2-Cloro-N-(metoximetil)nicotinamido]fenil]propanoato de etilo



El compuesto (100 mg, 0,31 mmol) preparado en la etapa 2 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y, a la solución, se le añadió hidruro sódico (407 mg, 10,02 mmol), a una temperatura de 0°C. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió clorometilmetiléter, mediante procedimiento de goteo y, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. La mezcla, se vertió en hielo - agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 2 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (57 mg, rendimiento productivo: 50%, líquido amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,24 (m, 1H), 7,47- 7,45 (m, 1H), 7,12- 7,04 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 4,09 (q, $J=3,6\text{Hz}$, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,83 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 2,51 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 1,21 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H) .

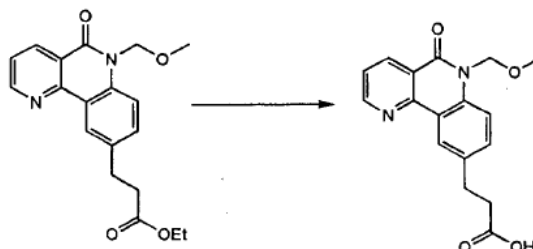
Etapa 4: Síntesis del 3-[6-(Metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-il]propanoato de etilo



El compuesto (55 mg, 0,146 mmol) preparado en la etapa 3, se disolvió en N, N- dimetilformamida (3 ml), y a este se le añadió, secuencialmente, acetato de paladio (II) (9,83 mg, 0,0438 mmol), 1, 3-bis (defenilfosfino)propano (18 mg, 0,0438 mmol), tributilfosfina (0,036 ml, 0,146 mmol), y carbonato potásico (40 mg, 0,292 mmol). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. A la solución anterior, se le añadió agua y, la mezcla, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró hasta secado. Se procedió, a continuación, a purificar el residuo, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 3 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (31 mg, rendimiento productivo: 64%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,02-9,00 (m, 1H), 8,77- 8,71 (m, 2H), 7,57- 7,48 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 4,15 (q, $J=3,6\text{Hz}$, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,11 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,73 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 1,26 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

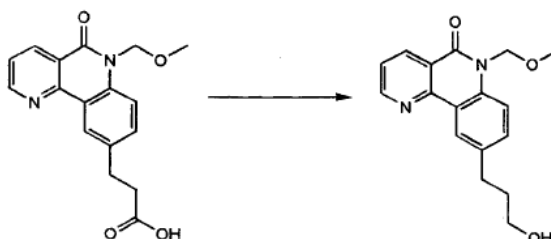
Etapa 5: Síntesis del ácido 3-[6-(Metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-il]propanona



El compuesto (1,15 g, 3,38 mmol) preparado en la etapa 4, se disolvió en diclorometano/metanol(20 ml) y, a la solución, se le añadió una solución acuosa 4N de hidróxido sódico, a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas y, ésta, se acidificó con ácido clorhídrico 4 N. A continuación, se recolectó el precipitado, mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (780 mg, rendimiento productivo:74%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,17 (s, 1H), 9,06-9,05 (m, 1H), 8,64- 8,58 (m, 2H), 7,69- 7,67 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,95 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,61 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H).

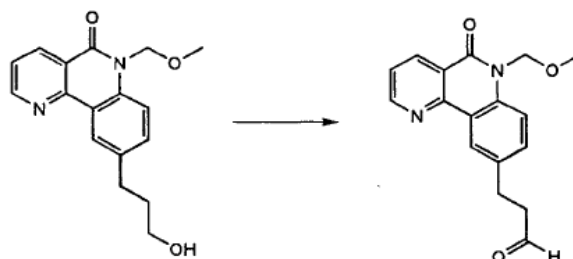
Etapa 6: Síntesis de la 9-(3-Hidroxipropil)-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (780 mg, 2,50 mmol) preparado en la etapa 5, se disolvió en tetrahidrofurano y, a esta solución, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución 2M de dimetilsulfuro de borano en tetrahidrofurano (6,24 ml, 12,49 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y ésta se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 15 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (45 mg, rendimiento productivo:75%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,02-9,00 (m, 1H), 8,78- 8,70 (m, 2H), 7,58- 7,47 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 3,73 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,88 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H)

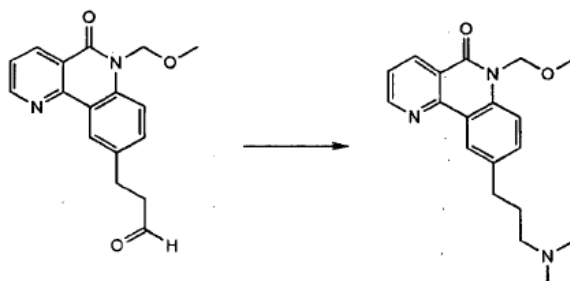
Etapa 7: Síntesis del 3-[6-(Metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-il]propanal



El compuesto (200 mg, 0,67 mmol) preparado en la etapa 6, se disolvió en diclorometano, y a esta solución, se le añadió clorocromato de piridinio (289 mg, 1,34 mmol) y gel de sílice (289 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente y se filtró, para eliminar el gel de sílice. El filtrado, se extrajo con diclorometano, éste se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol =15 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (151 mg, rendimiento productivo:76%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,87 (s, 1H), 9,02-9,00 (m, 1H), 8,77- 8,70 (m, 2H), 7,58- 7,46 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,14- 3,10 (m, 2H), 2,93- 2,89 (m, 2H)

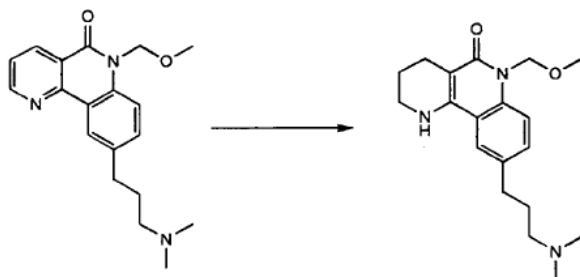
Etapa 8: Síntesis de la 9-[3-(Dimetilamino) propil]-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (151 mg, 0,51 mmol) preparado en la etapa 7, se disolvió en metanol, secuencialmente y, a la solución, se le añadió dimetilamina 2M (2,18 ml, 4,38 mmol), cianoborhidrato sódico (35 mg, 0,56 mmol), cloruro de zinc (II) (35 mg, 0,255 mmol), y ácido clorhídrico 1,25 M (2,44 ml, 3,06 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de una hora, a la temperatura de ambiente. La mezcla, se vertió en hielo - agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 15 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (152 mg, rendimiento productivo: 92%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,03-9,01 (m, 1H), 8,76- 8,75 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 7,57- 7,48 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,80 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,36 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H).

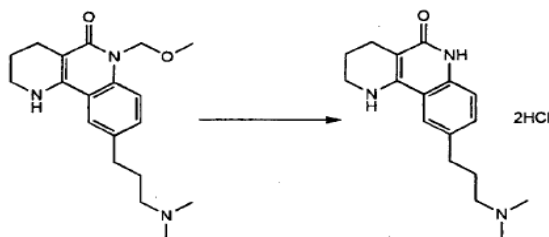
Etapa 9: Síntesis de la 9-[3-(Dimetilamino) propil]-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (110 mg, 0,67 mmol) preparado en la etapa 8, se disolvió en diclorometano/metanol (10 ml) y, a esta solución, se le añadió Paladio al 10% (11 mg). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, a la temperatura ambiente, bajo la acción de gas hidrógeno. Una vez que se hubo completado la reacción, la solución, se filtró sobre Celite y, el filtrado, se concentró, hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 10 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (112 mg, rendimiento productivo: 99%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,87 (s, 1H), 7,44 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,23 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,93- 2,89 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,68 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 2,39- 2,36 (m, 2H), 1,95-1,93 (m, 2H)

Etapa 10: Síntesis de la 9-[3-(Dimetilamino) propil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

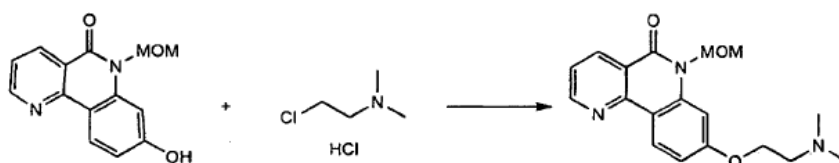


El compuesto (112 mg, 0,34 mmol) preparado en la etapa 9, se disolvió en etanol(3 ml) y, a esta solución, se le añadió ácido clorhídrico 12 N (2 ml). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla, se concentró, y se recrystalizó en metanol/acetato de etilo, para obtener el compuesto del epígrafe (110 mg, rendimiento productivo:90%, sólido amarillo).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,79 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (d, J=4,2Hz, 1H), 7,37 (d, J=4,2Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,70- 2,68 (m, 2H), 2,56- 2,53 (m, 2H), 2,07- 2,04 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 2H)

Ejemplo 34: Síntesis de la 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenczo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida diclorhidrato

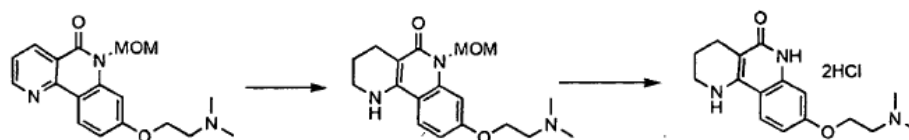
Etapla 1: Síntesis de la 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a disolver la 8-Hidroxi-6-(metoximetil) benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (58 mg, 0,22 mmol) y carbonato potásico (94 mg, 0,67 mmol), en N, N- dimetilformamida (5 ml) y, a esta solución, se le añadió cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (39 mg, 0,0,27 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 90 °C y se vertió en hielo - agua. La mezcla, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 6 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (53 mg, rendimiento productivo: 73%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,97~8,82 (m, 1H), 8,77~8,72 (m, 1H), 8,70~8,67 (m, 1H), 7,46~7,42 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02~6,98 (m, 1H), 5,79 (br, 2H), 4,22~4,17 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,83~2,78 (m, 2H), 2,38 (s, 6H)

Etapla 2: Síntesis de la 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenczo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida diclorhidrato



Mediante la utilización del compuesto (50 mg, 0,15 mmol) preparado en la etapa 1, se aplicó el mismo criterio que en la etapa 4 del Ejemplo 6, para obtener, de la misma forma, el producto intermediario. El intermediario, se disolvió en etanol (5 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y se recrystalizó en metanol/acetato de etilo. para obtener el compuesto del epígrafe (51 mg, rendimiento productivo:94%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,09 (s, 1H), 10,21 (brs, sal), 7,83 (d, J=9,1Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,37~4,35 (m, 2H), 3,59~3,44 (m, 2H), 3,32~3,29 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,46~2,43 (m, 2H), 1,79~1,78 (m, 2H)

Mediante la reacción del Ejemplo 34, se prepararon los siguientes compuestos.

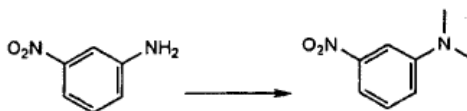
Ejemplo 35: 8-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 36: 8-[3-(Dimetilamino)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ej.	Estructura química	Datos del espectro de NMR
35		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.29(s, 1H), 10.41(s, 1H), 7.87(d, J=8.8Hz, 1H), 6.86-6.84(m, 2H), 4.43(t, J=4.6Hz, 2H), 3.50-3.49(m, 4H), 3.32(m, 2H), 3.04-2.95(m, 2H), 2.47(m, 2H), 1.79(m, 6H), 1.71-1.67(m, 1H), 1.38(m, 1H)
36		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.65(s, 1H), 10.59(s, 1H), 7.94(d, J=4.4Hz, 1H), 7.90-7.61(br, 1H), 6.90-6.88(m, 2H), 4.11(t, J=6.0Hz, 2H), 3.34(m, 2H), 3.25-3.18(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.77(s, 3H), 2.53-2.51(m, 2H), 2.20-2.16(m, 2H), 1.82-1.79(m, 2H)

Ejemplo 37: Síntesis de la 8-(Dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Etapa 1: Síntesis de la N,N-Dimetil-3-nitroanilina



Se procedió a disolver 3-nitroanilina (1,0 g, 7,25 mmol) en N,N- dimetilformamida (50 ml) y, a la solución, se le añadió hidruro sódico (1,7 g, 21,7 mmol) y yodometano (2,7 ml, 21,7 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a la temperatura y se vertió en hielo - agua. La mezcla, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 1 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (2,0 g, rendimiento productivo: 86%, sólido de color amarillo).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7,53- 7,48 (m, 1H), 7,33 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,04 (s, 6H)

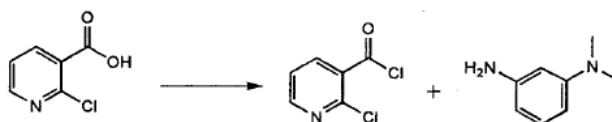
Etapa 2: Síntesis de la N',N'-Dimetilbenceno-1,3-diamina

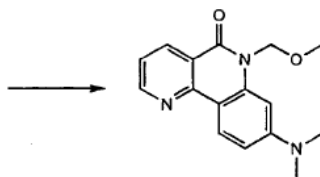


El compuesto (1,0 g, 6,08 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en metanol (25 ml) y, a esta solución, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(100 mg). La mezcla, se hidrogenó, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de gas hidrógeno. Una vez que la reacción se hubo completado, se procedió a eliminar el Paladio al 10% (Pd), mediante la utilización de un filtro de Celite y, el filtrado se concentró, hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 1 : 1), para obtener compuesto del epígrafe (700 mg, rendimiento productivo:90%, líquido incoloro).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7,04 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,2 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,11- 6,08 (m, 1H), 3,60 (br s, 2H), 2,92 (s, 6H)

Etapa 3: Síntesis de la 8-(Dimetilamino)-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

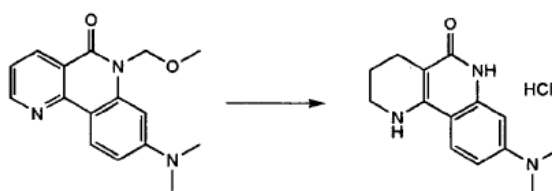




Mediante la utilización del ácido 2-cloronicotínico (700 mg, 8,9 mmol), se procedió a llevar a cabo el mismo criterio que en las etapas 2-4 del Ejemplo 16, procesándose de la misma forma, para obtener el compuesto del epígrafe (1,08 g, rendimiento productivo (4 etapa):43%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,64 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,42 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,76 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H)

Etapla 4: Síntesis de la 8-(Dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5 (6H)-ona clorhidrato

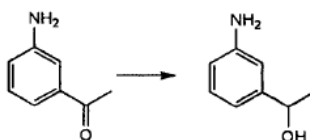


El compuesto (100 mg, 0,34 mmol) preparado en la etapa 3, se disolvió en etanol(5 ml) y, a esta solución, se le añadió ácido clorhídrico concentrado(1,0 ml). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 80 °C, y ésta se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (89,6 mg, rendimiento productivo:92%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 12,22 (s, 1H), 7,99 (d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 6,95 (d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,38 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,58 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,81 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H)

Ejemplo 38: Síntesis de la 8-[1-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

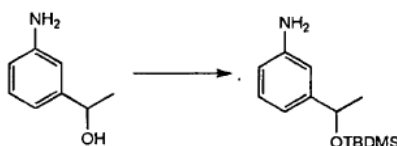
Etapla 1: Síntesis del 1-(3-aminofenil)etanol



Se procedió a disolver 3-aminoacetofenona (2,0 g, 14,80 mmol), en etanol(25 ml) y, a ésta solución, se le borhidrato sódico, (1,4 g, 36,99 mmol), procesándose a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, ésta, se vertió en hielo - agua. La mezcla, se neutralizó con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (1,7 g, rendimiento productivo: 84%, sólido de color blanco) .

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,13 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,76- 6,72 (m, 2H), 6,60 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 1,46 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

Etapla 2: Síntesis de la 3-[1-(tert.-butildimetilsililo)etil]anilina

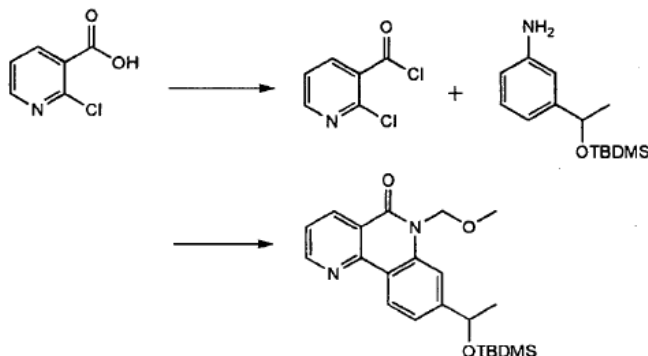


El compuesto (1,7 g, 12,39 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y a esta solución, se le añadieron, secuencialmente, cloruro de tert.-butildimetilsililo (2,8 g, 18,59mmol) e imidazol (1,26 g, 18,59 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre anhidro sulfato sódico, y se concentró, hasta secado. A continuación,

el residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 4 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (2,2 g, rendimiento productivo:72%, aceite de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,08 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H) , 6,71- 6,69 (m, 2H), 6,55 (dd, $J=7,8\text{Hz}$, 2,4Hz, 1H), 4,77 (qt, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 3,63 (br, 2H), 1,37 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,01 (s, 3H)

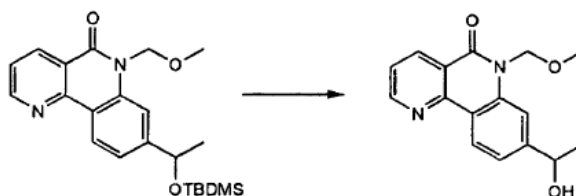
Etapa 3: Síntesis de la 8-[1-(tert.-butildimetilsililo)etil]-6-(metoximetil) benzo [h] [1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Mediante la utilización del ácido 2-cloronicotínico (1,0 g, 6,35 mmol), y siguiendo el mismo criterio que el seguido en las etapas 2-4 del Ejemplo 16, y actuándose de la misma forma, se obtuvo el compuesto del epígrafe (1,06 g, rendimiento productivo (4ª etapa):42%, aceite de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,99 (dd, $J=4,4\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H), 8,79 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,74 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 4,4Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H) 5,89- 5,79 (m, 2H), 5,02 (qt, $J=6,4\text{Hz}$, 1H) , 3,47 (s, 3H), 1,49 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,02 (s, 3H)

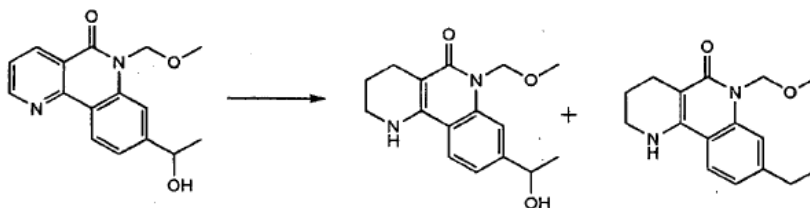
Etapa 4: Síntesis de la 8-(1-Hidroxietil)-6-(metoximetil)benzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (1,04 g, 2,61 mmol) preparado en la etapa 3, se disolvió en una solución 3,7 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano, y se procedió a agitar, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, el precipitado, se recolectó, mediante filtrado y, éste, se secó bajo la acción del vacío, para obtener el compuesto del epígrafe (760 mg, rendimiento productivo:100%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,33 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 9,26-9,22 (m, 2H), 8,02 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 5,6Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H) 5,85 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,54 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

Etapa 5: Síntesis de la 8-(1-Hidroxietil)-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (650 mg, 2,29 mmol) preparado en la etapa 4, se disolvió en etanol(10 ml)/diclorometano (10 ml) y, a esta solución, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(200 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de un día, bajo atmósfera de gas hidrógeno y, el Paladio al 10%, se eliminó, mediante la utilización de un filtro de Celite. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo,

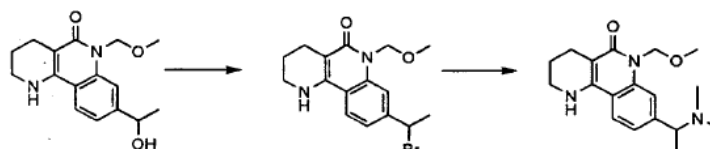
se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 30 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (320 mg, rendimiento productivo:49%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,26- 7,23 (m, 1H) , 5,69 (s, 2H), 4,99 (m, 1H) , 4,86 (s, 1H) , 3,45 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,68 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,53 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H)

Adicionalmente, además, en la reacción, se obtuvo 8-etil-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (140 mg, rendimiento productivo: 22%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,06 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,75 (qt, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,69 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,28 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H)

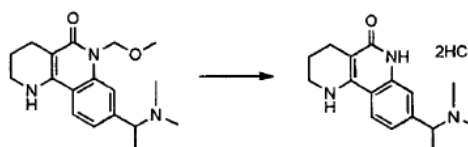
Etapas 6: Síntesis de la 8-[1-(Dimetilamino)etil]-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (50 mg, 0,17mmol) preparado en la etapa 5, se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y, a esta solución, se le añadieron, secuencialmente, piridina (56 μl , 0,69 mmol) y tribromuro de fósforo (33 μl , 0,35 mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y ésta se vertió en una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La mezcla, se extrajo con diclorometano, y ésta se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo, se disolvió, a continuación, en tetrahidrofurano (4 ml) y a continuación, se añadió una solución 2,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (1,7 ml, 3,47 mmol), mediante procedimiento de goteo. La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y se ésta se concentró hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 10 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (15 mg, rendimiento productivo (2 etapas):27%, aceite incoloro).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,44 (s, 1H) , 7,41 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H) , 7,24 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,69 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,42 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H)

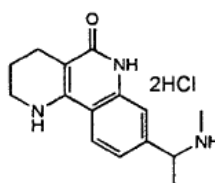
Etapas 7 : Síntesis de la 8-[1-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato



El compuesto (15 mg, 0,05 mmol) preparado en la etapa 6, se disolvió en etanol(4 ml) y, a ésta solución, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 80 $^{\circ}\text{C}$ y, el precipitado, se recolectó mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (14 mg, rendimiento productivo:86%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,28 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H) , 7,45 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,30 (s, 1H) , 4,48 (m, 1H) , 3,32 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (m, 5H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

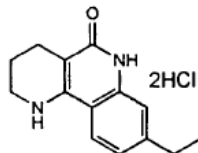
Ejemplo 39: Síntesis de la 8-[1-(Metilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato



El compuesto del epígrafe, se obtuvo mediante la utilización del mismo criterio y procediendo de la misma forma que en el Ejemplo 38.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,10 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,43- 2,38 (m, 5H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,4Hz, 3H)

Ejemplo 40 Síntesis de la 8-Etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

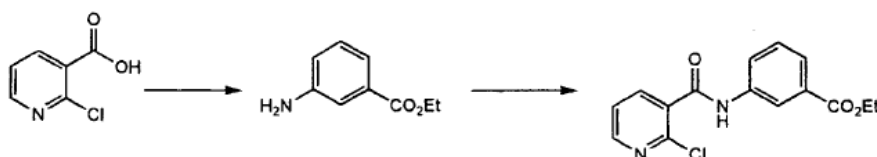


Se procedió a disolver la 8-etil-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (130 mg, 0,48 mmol) preparada en la etapa 5 del Ejemplo 38, en etanol (8ml) y, a la solución resultante, se le añadió una solución concentrada de ácido clorhídrico (2,5 ml). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 80 °C y, el precipitado, se recolectó mediante filtrado, para obtener el compuesto del epígrafe (120 mg, rendimiento productivo: 95%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,88 (s, 1H), 8,18 (br, 2H), 7,95 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,4Hz, 1H), 3,37 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,68 (qt, J=7,8Hz, 2H), 2,55 (t, J=6,0Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,8Hz, 3H)

Ejemplo 41 Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Etapas 1: Síntesis del 3-(2-cloronicotinamido)benzoato de etilo



A una solución agitada de ácido 2-cloronicotínico (500 mg, 3,17 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (0,407 ml, 4,76 mmol) y una gota de N,N-dimetilformamida anhidra, a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas y, ésta, se concentró, bajo la acción del vacío. A continuación, el residuo, se disolvió en diclorometano anhidro (10 ml), y después, se añadieron 3-aminobenzoato de etilo (0,521 ml, 3,49 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), y trietilamina (0,885 ml, 6,337 mmol), mediante procedimiento de goteo a una temperatura de 0°C. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, y ésta se extrajo con diclorometano. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (1,16 g, rendimiento productivo : rendimiento cuantificado, aceite de color marfil).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,53 (dd, J=1,6Hz, 4,4Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (dd, J=2,0Hz, 8,0Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08- 8,05 (m, 1H), 7,89- 7,87 (m, 1H), 7,49 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,42 (dd, J=4,8Hz, 7,2Hz, 1H), 4,37 (q, J=6,8Hz, 2H), 1,38 (t, J=6,8Hz, 3H)

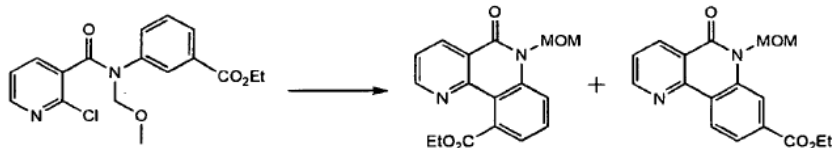
Etapas 2: Síntesis del 3-[2-cloro-N-(metoximetil)nicotinamido]benzoato de etilo



El compuesto (1,017 g, 3,337 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en anhidro tetrahidrofurano (10 ml) y, a esta solución, se le añadió tert.-butóxido potásico (749 mg, 6,674 mmol), lentamente, a una temperatura de 0°C. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió clorometilmetiléter (0,379 ml, 4,995 mmol) y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua y, la mezcla, se extrajo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y, ésta, se concentró, hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : acetato de etilo = 9 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (981 mg, rendimiento productivo: 84%, aceite incoloro).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,24 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,87- 7,85 (m, 2H), 7,53- 7,41 (m, 2H), 7,31 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,12- 7,09 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,34 (q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,38 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

Etapas 3: Síntesis del 6-(metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-carboxilato de etilo



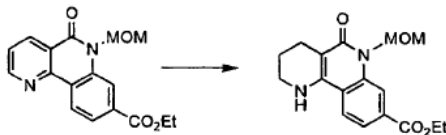
El compuesto (981 mg, 2,81 mmol) preparado en la etapa 2, se disolvió en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) y, a esta solución, se le añadieron acetato de paladio (II) (206 mg, 0,844 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (348 mg, 0,844 mmol), tributilfosfina (0,693 ml, 2,81 mmol), y carbonato potásico (777 mg, 5,62 mmol). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, a una temperatura de 120 °C y, ésta, se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : acetato de etilo = 5 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (657,3 mg, rendimiento productivo: 75%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,05 (dd, $J=2,0\text{Hz}$, 4,4Hz, 1H), 8,93- 8,91 (m, 1H), 8,78- 8,74 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05- 8,03 (m, 1H), 7,59 (dd, $J=4,4\text{Hz}$, 8,0Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,46 (q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,46 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 1H)

Adicionalmente, además, en la reacción anterior, arriba descrita, se obtuvo 6-(metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[h][1,6]naftiridin-10- carboxilato de etilo.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,93- 8,91 (m, 1H), 8,78- 8,74 (m, 1H), 7,72 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,64 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,53 (dd, $J=4,8\text{Hz}$, 8,0Hz, 1H), 7,34 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,52 (q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,40 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

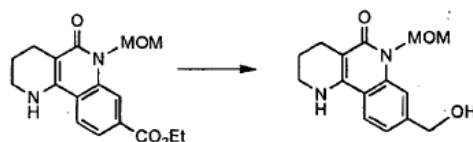
Etapas 4: Síntesis del 6-(metoximetil)-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-carboxilato de etilo



El compuesto (639 mg, 2,047 mmol) preparado en la etapa 3, se disolvió en diclorometano y metanol y, a esta solución, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(70,0 mg). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas bajo atmósfera de gas hidrógeno. Después de haberse completado la reacción, el Paladio al 10% (Pd), se eliminó by un filtro de Celite y, el disolvente, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (423 mg, rendimiento productivo: 65,3%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,22 (d, $J=1,2\text{Hz}$, 1H), 7,86 (dd, $J=1,2\text{Hz}$, 8,4Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,42 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,72 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,43 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

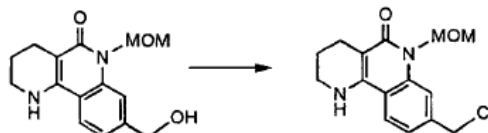
Etapas 5: Síntesis de la 8-(Hidroximetil)-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona



A una solución agitada de hidruro de litio-aluminio (72,9 mg, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), se le añadió el compuesto preparado (405 mg, 1,28 mmol) en la etapa 4, a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y ésta se extinguió, interrumpiéndola con una solución acuosa de cloruro amónico. La mezcla, se extrajo con acetato de etilo, ésta se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : metanol = 7:1), para obtener el compuesto del epígrafe (339 mg, rendimiento productivo: 94%, sólido de color marfil).

^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$); δ 7,73 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H) , 7,55 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 7,26 (dd, $J=1,6\text{Hz}, 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,46- 3,41 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,65 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H)

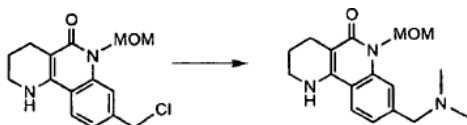
Etapla 6: Síntesis de la 8-(Clorometil)-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona



Se procedió a añadir diclorometano anhidro (10 ml), al compuesto (50,0 mg, 0,182 mmol) preparado en la etapa 5, y a continuación, se añadió cloruro de tionilo (0,016 ml, 0,219 mmol), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y ésta se vertió en una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla, se extrajo con diclorometano, ésta se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (51,4 mg, rendimiento productivo:96%, sólido de color blanco). El compuesto se utilizó en la siguiente reacción, sin ninguna purificación adicional.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,25 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,47- 3,45 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,70 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H)

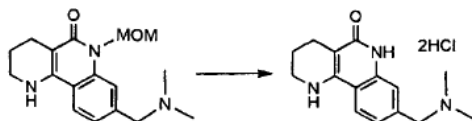
Etapla 7: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona



El compuesto (25,3 mg, 0,0864 mmol) preparado en la etapa, se disolvió en metanol (3,0 ml) y, a esta solución, se le añadió dimetilamina 2,0 M (0,864 ml, solución en metanol). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 19 horas y, ésta, se concentró bajo la acción de presión reducida. A continuación, se procedió a añadir una solución acuosa de bicarbonato sódico, al residuo concentrado y, la mezcla, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y ésta se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : metanol=7 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (17,8 mg, rendimiento productivo:68%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,22 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,47- 3,44 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,70 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,99-1,96 (m, 2H)

Etapla 8: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona diclorhidrato



El compuesto (57,8 mg, 0,192 mmol) preparado en la etapa 7, se disolvió en etanol(3 ml) y, a esta solución, se le añadió una solución acuosa 12 N de ácido clorhídrico (3,0 ml). La mezcla resultante, se calentó a una temperatura de 90°C y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla, se concentró, hasta secado y ésta se disolvió en acetato de etilo. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, el precipitado, se filtró, y se lavó con dietiléter, para obtener el compuesto del epígrafe (53,5 mg, rendimiento productivo:84,5%, sólido de color marfil).

^1H NMR (400MHz, DMSO); δ 11,50 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,31 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,35- 3,33 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,82-1,79 (m, 1H)

Se prepararon los siguientes compuestos, mediante la utilización del Ejemplo 41.

Ejemplo 42: 8-[(Diethylamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 43: 8-[(Etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 44: 8-(Pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 45: 8-[(Isopropilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 46: 8-[(Propilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 47: 8-[[Etil(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 48: 8-(Piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 49: 8-(Morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 50: 9-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 51: 8-[[Bencil(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 52: 8-[(Metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo [h] [1,6] naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 53: 8 - {[2-Hidroxietil)(metil)amino]metil}-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 54: 8-[[2-(Dimetilaminoetil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclóridrato

Ejemplo 55: 8-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclóridrato

Ejemplo 56: 8-[(Metil(propil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 57: Etil-3-{metil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil] amino}propanoato diclorhidrato

Ejemplo 58: Ácido 3-{metil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo [h][1,6]naftiridin-8-il)metil]amino}propanoico diclorhidrato

Ejemplo 59: 8-[[Isopropil(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h] [1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 60: 8-[[2-(Metoxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6] naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

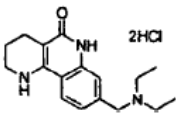
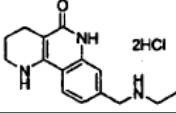
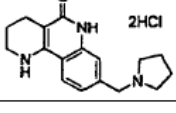
Ejemplo 61: Etil-3-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo [h][1,6]naftiridin-8-il)metilo amino]propanoato diclorhidrato

Ejemplo 62: 8-[(2,2,2-Trifluoroetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6] naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 63: 2-[(5-Oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]acetónitrilo diclorhidrato

Ejemplo 64: 8-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Ejemplo 65: 8-[(1H-Pirrol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Ej.	Estructura química	Datos del espectro de NMR
42		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.49(s, 1H), 9.61(brs, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.14(brs, 1H), 4.32~4.30(m, 2H), 3.34~3.31(m, 2H), 3.07~3.03(m, 4H), 1.90~1.79(m, 2H), 1.22(t, J=6.9Hz, 6H)
43		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.20(s, 1H), 9.12(brs, 1H), 7.88(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 4.13(t, J=6.0Hz, 2H), 3.32(brs, 2H), 2.98~2.94(m, 2H), 2.46~2.44(m, 2H), 1.79~brs, 2H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H)
44		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.33(s, 1H), 10.82(s, 1H), 7.93(d, J=4.2Hz, 1H), 7.43(d, J=3.6Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 6.20~5.80(brs, 1H), 4.37(d, J=3.0Hz, 2H), 3.34~3.32(m, 4H), 3.06~3.02(m, 2H), 2.51~2.47(m, 2H), 2.03~2.01(m, 2H), 1.88(m, 4H)

Continuación tabla

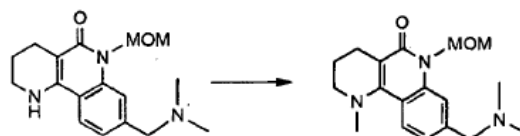
Ej.	Estructura química	Datos del espectro de NMR
45		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.17(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.54(br, 1H), 7.89(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.28(s, 1H), 7.22-7.03(br, 1H), 4.15(m, 2H), 3.32(m, 2H), 2.53-2.52(m, 2H), 2.46-2.45(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.3(s, 3H), 1.29(s, 3H)
46		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.41(s, 1H), 9.28(s, 2H), 7.94(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.33(s, 1H), 4.14(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.33(t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 2.84(m, 2H), 2.48(m, 2H), 1.80(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.63(m, 2H), 0.89(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)
47		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.48(s, 1H), 10.74(s, 1H), 7.98(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.38(s, 1H), 4.39(m, 1H), 4.23(m, 1H), 3.16-3.10(m, 1H), 3.34(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.04-2.98(m, 1H), 2.60(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.50-2.49(m, 2H), 1.80(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 1.27(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)
48		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 7.47(s, 1H), 7.38(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.74(s, 2H), 4.87(s, 1H), 3.58(s, 2H), 3.46-3.43(m, 2H), 3.42(s, 3H), 2.69(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.41(br, 4H), 1.98-1.95(m, 2H), 1.60-1.56(m, 4H), 1.42-1.44(m, 2H)
49		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 7.49(s, 1H), 7.40(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.21(m, 1H), 5.74(s, 2H), 4.94(s, 1H), 3.72(t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 3.60(s, 2H), 3.48-3.44(m, 2H), 3.42(s, 3H), 2.69(t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.47(br, 4H), 2.00-1.94(m, 2H)
50		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.09(s, 1H), 10.98(brs, salt), 8.00(s, 1H), 7.58(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.20(m, 2H), 3.33-3.30(m, 2H), 2.70-s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.46-2.44(m, 2H), 1.98-1.79(m, 2H)
51		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.22(s, 1H), 10.70(br, 1H), 7.92(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.48-7.46(m, 3H), 7.39(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.32(s, 1H), 4.42-4.39(m, 2H), 4.26-4.21(m, 2H), 3.32(br, 2H), 2.47-2.45(m, 2H), 1.79(br, 2H)
52		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.45(s, 1H), 9.30(s, 1H), 7.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.33(s, 1H), 4.14(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.35-3.32(m, 2H), 2.55-2.47(m, 5H), 1.81-1.79(m, 2H)
53		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.55(s, 1H), 10.45(s, 1H), 8.01(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.45(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.41(s, 1H), 4.46-4.41(m, 1H), 4.36-4.31(m, 1H), 3.77(m, 2H), 3.34(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.10(m, 2H), 2.71(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.52(m, 2H), 1.80(m, 2H)
54		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.37(s, 1H), 11.29(br, 1H), 11.02(br, 1H), 7.97(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.38(s, 1H), 4.61-4.58(m, 1H), 4.34-4.31(m, 1H), 3.64-3.52(m, 4H), 3.34(s, 2H), 2.83(s, 6H), 2.68(s, 3H), 2.48(s, 2H), 1.80(s, 2H)
55		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.70(br, 1H), 11.31(s, 1H), 7.93(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.34(s, 1H), 4.39(br, 2H), 3.63-3.33(m, 10H), 2.79(br, 3H), 2.48-2.46(m, 2H), 1.82-1.79(m, 2H)
56		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 11.20(s, 1H), 10.36(s, 1H), 7.89(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28(s, 1H), 4.39-4.34(m, 1H), 4.24-4.19(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.97-2.80(m, 2H), 2.61(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.45(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.70(m, 2H), 0.85(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)

Continuación tabla

Ej.	Estructura química	Datos del espectro de NMR
57		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.32(s, 1H), 10.70(br, 1H), 7.93(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.46-4.28(m, 2H), 4.11-4.06(m, 2H), 3.37-3.22 (m, 4H), 2.94(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.65(d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 2.48(m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.22-1.15(m, 3H)
58		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.37(s, 1H), 10.58(br, 1H), 7.95((d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(s, 1H), 4.45-4.28(m, 2H), 3.33(br, 3H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.85(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.65(d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 2.53(m, 2H), 1.82(br, 2H)
59		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.47(s, 1H), 10.44(br, 1H), 7.99(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.41(s, 1H), 4.42-4.17(m, 2H), 3.47-3.42(m, 1H), 3.35-3.33(m, 2H), 2.54(d, $J=2.6\text{Hz}$, 3H), 1.80(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 1.32-1.28(m, 6H)
60		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.57(s, 1H), 10.69(s, 1H), 8.01(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.41(s, 1H), 4.44-4.40(m, 1H), 4.33-4.28(m, 1H), 3.72(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.22(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.51(m, 3H), 1.80(m, 2H)
61		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.57(s, 1H), 9.56(s, 2H), 7.96(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.35(s, 1H), 4.16(s, 2H), 4.05(s, 2H), 3.31(s, 2H), 3.11(s, 2H), 2.80(s, 2H), 1.77(s, 2H), 1.15(s, 3H)
62		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.35(s, 1H), 10.09(br, 1H), 7.93(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.35(m, 2H), 4.25(s, 2H), 4.01(d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.33(m, 2H), 1.80(m, 2H)
63		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.43(s, 1H), 7.83(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.30(s, 1H), 7.09(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.36(s, 2H), 3.32(m, 2H), 2.53(m, 2H), 1.79 (m, 2H)
64		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.58(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.02(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.80(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.16(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.53(s, 2H), 3.32(s, 2H), 2.49(s, 2H), 1.78(s, 2H)
65		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.49(s, 1H), 7.86(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.09(s, 1H), 6.94(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.78(m, 2H), 6.01(m, 2H), 5.15(s, 2H), 3.30(m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.77(m, 2H)

Ejemplo 66: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Etapas 1: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-6-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto del epígrafe (16 mg, rendimiento productivo: 56%, sólido de color amarillo) se obtuvo mediante la reacción de la 8-[(dimetilamino)metil]-6-(metoximetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 0,09 mmol), de la misma forma que en la etapa 1 del Ejemplo 30.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7,80 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24- 7,22 (m, 1H), 5,75 (brs, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,17~3,14 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (t, J=6,6Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,89~1,86 (m, 2H)

Etapa 2: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato



Se procedió a llevar a cabo la reacción del compuesto (16 mg, 0,05 mmol) preparado en la etapa 1, de la misma forma que para en la etapa 2 del Ejemplo 34, para obtener el compuesto del epígrafe (18 mg, rendimiento productivo:99%, sólido de color amarillo).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,71 (s, 1H), 10,70 (brs, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,33~4,32 (m, 2H), 2,69 (s, 9H), 1,78~1,71 (m, 2H)

Mediante la utilización de la reacción del Ejemplo 66, se prepararon los siguientes compuestos

Ejemplo 67: 8-(Pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 68: 8-[(Dietilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 69: 1-Metil-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

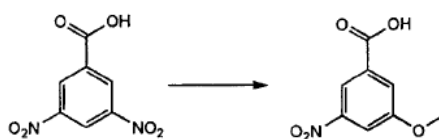
Ejemplo 70: 1-Metil-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 71: 8-{ [Etil(metil)amino]metil}-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejem- plo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
67		¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.69(s, 1H), 11.09(br, 1H), 10.60(br, 1H), 7.99(d, J=4.0Hz, 1H), 7.47(d, J=4.2Hz, 1H), 7.36-7.34(m, 1H), 3.33(br, 2H), 3.16(br, 2H), 2.85(br, 2H), 2.66-2.64(m, 2H), 2.44-2.43(m, 2H), 2.00(br, 2H), 1.87-1.77(m, 4H)
68		¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.67(s, 1H), 10.62(brs, 1H), 8.78(br s, 1H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49(d, J=8.3Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 5.76(s, 1H), 4.35~4.33(m, 2H), 3.03~2.91(m, 4H), 2.85(br s, 2H), 2.67~2.61(m, 2H), 1.79~1.77(m, 2H), 1.26~1.23 (m, 6H)
69		¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.69(s, 1H), 10.61(m, 2H), 7.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 4.29(m, 2H), 3.24(m, 2H), 2.91-2.84(m, 4H), 2.66(t, J=6.8Hz, 2H), 2.50(m, 3H), 1.76(m, 6H), 1.69-1.65(m, 1H), 1.33(m, 1H)
70		¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.60(s, 1H), 11.14(s, 1H), 7.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 4.37(d, J=4.8Hz, 2H), 3.94-3.77(m, 4H), 3.24-3.09(m, 6H), 2.92(s, 3H), 2.43(t, J=6.4Hz, 2H), 1.77(m, 2H)
71		¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.69(s, 1H), 10.68(s, 1H), 10.62(s, 1H), 8.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 4.43-4.38(m, 1H), 4.27-4.22(m, 1H), 3.13-3.00(m, 2H), 2.84(m, 2H), 2.66(t, J=6.8Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.52(m, 3H), 1.80-1.77(m, 2H)

Ejemplo 72: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

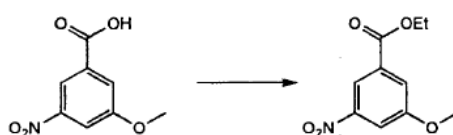
Etapa 1: Síntesis del ácido 3-Metoxi-5-nitrobenzóico



A una solución agitada de ácido 3,5-dinitrobenzoico (2,0 g, 9,42 mmol) en 2,6-dimetilciclohexanona (20,0 ml), se le añadió metóxido de litio (1,43 g, 37,8 mol). Se procedió a agitar la mezcla resultante, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas y, ésta, se vertió en una solución acuosa diluida, fría, de ácido sulfúrico. La mezcla, se extrajo con dietiléter, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (1,31 g, rendimiento productivo:70,25%, sólido de color marrón rojizo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,36 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,03 (s, 3H)

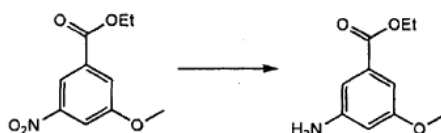
Etapa 2: Síntesis del 3-Metoxi-5-nitrobenzoato de etilo



El compuesto (5,33 g, 27,0 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en etanol absoluto (55,0 ml) y, a esta solución, se le añadió, cloruro de tionilo (2,96 ml, 40,55 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Después de haberse completado la reacción, ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida, y se mezcló con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : hexano = 4 : 1) para obtener el compuesto del epígrafe (5,1 g, rendimiento productivo:85,6%, sólido de color marfil).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,43 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,44 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

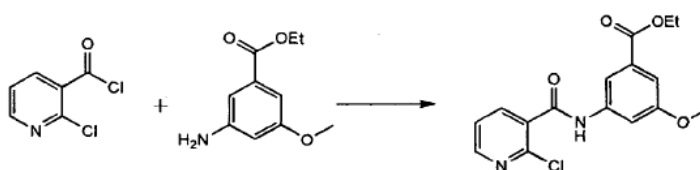
Etapa 3: Síntesis del 3-amino-5-metoxibenzoato de etilo



El compuesto (5,1 g, 23,1 mmol) preparado en la etapa 2, se disolvió en acetato de etilo (50,0 ml) y, a esta solución, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(100 mg). A continuación, se procedió a agitar la mezcla resultante, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, en presencia de gas hidrógeno. Después de haberse completado la reacción, el Paladio al 10% (Pd), se eliminó mediante un filtro de Celite y, el filtrado, se concentró hasta secado. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 2 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (4,36 g, rendimiento productivo:96,8%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 6,99 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,34 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,37 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

Etapa 4: Síntesis del 3-(2-Cloronicotinamido)-5-metoxibenzoato de etilo

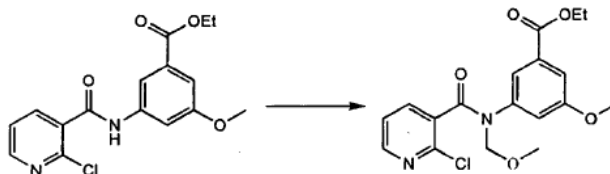


A una solución agitada de ácido 2-cloronicotínico (410 mg, 2,60 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,667 ml, 7,80 mmol) y una gota de N,N-dimetilformamida anhidra, a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla se concentró, bajo presión reducida y, ésta, se secó bajo la

acción del vacío. Se añadió una solución en diclorometano anhidro (5 ml) del compuesto (760 mg, 3,90 mmol) preparado en la etapa 3, mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0°C y, a continuación, se procedió a añadir trietilamina (1,36 ml, 9,75 mmol), secuencialmente. Se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (1,24 g, rendimiento productivo :95,3%, sólido de color marfil).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,53 (s, 1H), 8,49 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 8,14 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40- 7,37 (m, 2H), 4,33 (qt, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,38 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H)

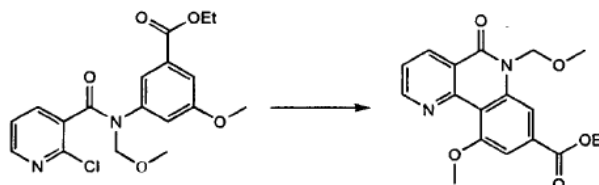
Etapas 5: Síntesis del 3-[2-cloro-N-(metoximetil)nicotinamido]-5-metoxibenzoato de etilo



El compuesto (1,24 g, 3,72 mmol) preparado en la etapa 4, se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y, a esta solución, se le añadió tert.-butoxido potásico (834 mg, 7,43 mmol), lentamente, a una temperatura de 0°C. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió bromometilmetiléter (0,455 ml, 5,57 mmol) y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo completado la reacción, se añadieron diclorometano y agua, y se procedió a extraer la mezcla. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y ésta se concentró, hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del epígrafe (1,11 g, rendimiento productivo:79,0%, aceite de color marfil).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8,25 (d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 8,14 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (dd, $J=4,0\text{Hz}$, 7,6Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,30 (qt, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,36 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H)

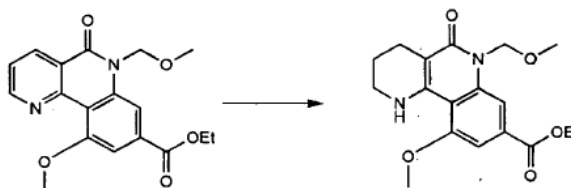
Etapas 6: Síntesis del 10-metoxi-6-(metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidrobenc[h][1,6]naftiridin-8-carboxilato de etilo



El compuesto (1,11 g, 2,94 mmol) preparado en la etapa 5 se disolvió en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) y, a esta solución, se le añadió acetato de paladio (II) (215 mg, 0,881 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (363 mg, 0,881 mmol), tributilfosfina (0,724 ml, 2,94 mmol), y carbonato potásico (812 mg, 5,87 mmol). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y ésta se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadieron agua y diclorometano, y se procedió a extraer la mezcla. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano: acetato de etilo=4: 1), para obtener el compuesto del epígrafe (776,5 mg, rendimiento productivo: 77,3%, sólido de color blanco) .

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 9,17-9,15 (m, 1H), 8,83 (td, $J=2,0\text{Hz}$, 8,0Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57- 7,54 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,46 (qt, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,46 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

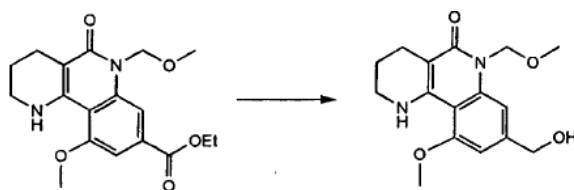
Etapas 7: Síntesis del 10-Metoxi-6-(metoximetil)-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenc[h][1,6]naftiridin-8-carboxilato de etilo



El compuesto (776,5 mg, 2,27 mmol) preparado en la etapa 6, se disolvió en diclorometano y metanol y, a esta solución, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(80,0 mg). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, bajo atmósfera de gas hidrógeno. Después de haberse completado la reacción, el Paladio al 10% (Pd), se eliminó, mediante un filtro de Celite y, el disolvente, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : acetato de etilo = 3 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (458 mg, rendimiento productivo:58,2%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,89 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,42 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,44- 3,41 (m, 2H), 2,75 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,43 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

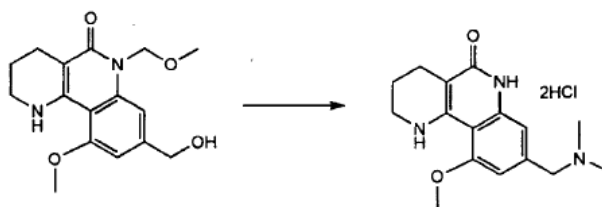
Etapla 8: Síntesis de la 8-(Hidroximetil)-10-metoxi-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona



Se procedió a añadir tetrahidrofurano (10,0 ml), a hidruro de litio-aluminio (125 mg, 3,30 mmol) y, esta mezcla, se enfrió a una temperatura de 0 °C. El compuesto (457 mg, 1,32 mmol) preparado en la etapa 7, se disolvió en tetrahidrofurano (10,0 ml) y se añadió lentamente, mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0°C y, la mezcla resultante, se agitó, a la misma temperatura, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después de haberse completado la reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro amónico y, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró hasta secado. Se procedió a continuación, a purificar el residuo, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano:metanol=10:1) para obtener el compuesto del epígrafe (399 mg, rendimiento productivo:99,2%, sólido de color marfil).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,47 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,40- 3,36 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,66 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H)

Etapla 9: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona diclorhidrato



El compuesto preparado en la etapa 8, se hizo reaccionar, siguiendo el mismo criterio y de la misma forma que en las etapas 6 a 8 del Ejemplo 41, para obtener el compuesto del epígrafe (30,5mg, rendimiento productivo:96,1%, sólido de color marfil).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,37 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,26 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,50- 2,46 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H)

Mediante la utilización de la reacción del Ejemplo 72, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 73: 10-Metoxi-8-[(metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 74: 10-Metoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 75: 8-[(Etilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 76: 8-[[Etil(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

Ejemplo 77: 10-Metoxi-8-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 78: 10-Metoxi-8-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 79: 8-[[4-(Hidroxiimino)piperidin-1-il]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclóridrato

Ejemplo 80: 10-Metoxi-8-[(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclóridrato

Ejemplo 81: 10-Metoxi-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 82: 8-[(2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-il)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 83: 8-[(2-Isopropoxietil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 84: 10-Metoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 85: 8-[(2-Cloroetil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 86: 8-[(Diethylamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 87: 8-[(tert.-butilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 88: 8-[(Isopropilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 89: 8-[(Ciclopentilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

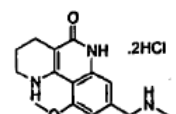
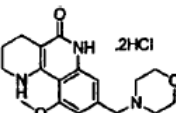
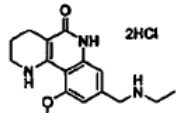
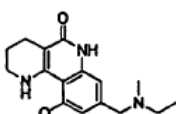
Ejemplo 90: 8-[(2,6-Dametil morfolino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 91: cloruro de N-[(10-Metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil]-N,N-dimetilciclopentenoaminio clorhidrato

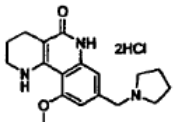
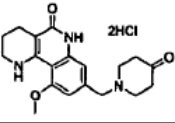
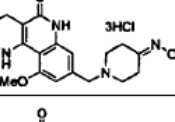
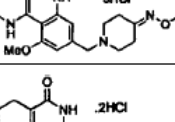
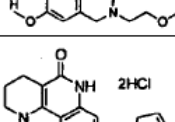
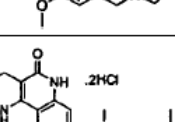
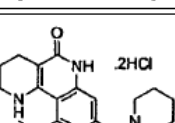
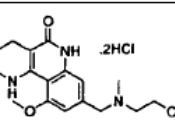
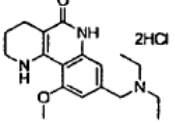
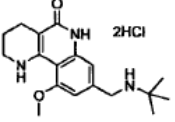
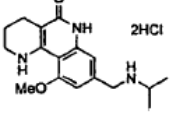
Ejemplo 92: 8-[(Ciclopentil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 93: 8-[(2-Isopropil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 94: 8-[(2-Fluoroetil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
73		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.35(s, 1H), 8.42(s, 2H), 6.96(s, 1H), 6.86(s, 1H), 3.97(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.32(m, 2H), 2.53-2.43(m, 5H), 1.73(m, 2H)
74		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.40(s, 1H), 11.38(br, 1H), 7.81(br, 1H), 7.24(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.31(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.93-3.81(m, 4H), 3.34(m, 2H), 3.22-3.09(m, 4H), 2.47(m, 2H), 1.75(m, 2H)
75		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.33(s, 1H), 9.206(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.90(s, 1H), 4.10-4.07(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.34(m, 2H), 2.99-2.95(m, 2H), 2.49-2.45(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.23(t, J=7.6Hz, 3H)
76		^1H NMR(400MHz, CDCl $_3$): δ 10.82(br, 1H), 7.34(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.79(br, 1H), 3.97(s, 3H), 3.59(s, 2H), 3.40(s, 2H), 2.72(m, 2H), 2.57(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.94-1.90(m, 1H), 1.18-1.15(m, 3H)

Continuación tabla

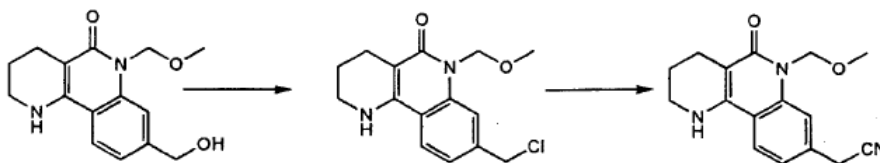
Ejem- plo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
77		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.82(s, 1H), 11.47(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.01(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.37-3.32 (m, 4H), 3.00(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.52(s, 2H), 1.99-1.74 (m, 6H)
78		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.88 & 11.17(s, 1H), 11.50(d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(s, 1H), 6.96(s, 1H), 4.41 & 4.32(s, 2H), 3.98(d, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 3.53-3.11(m, 4H), 3.41-3.36(m, 2H), 2.96-2.94(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.17-1.01(m, 4H)
79		^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.38(br, salt), 7.77(br s, 1H), 7.23(br s, 1H), 6.86(br, 1H), 4.38(br, 2H), 3.33-3.22(m, 4H), 3.18-2.93(m, 4H), 1.76-1.74(m, 2H)
80		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.38(br, salt), 7.79(br, 1H), 7.26(br, 1H), 6.97 (br, 1H), 4.31-4.28(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.40-3.34(m, 4H), 3.15-2.93 (m, 4H), 1.76-1.74(m, 2H)
81		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.67(s, 1H), 11.00(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.99(s, 1H), 4.41-4.36(m, 1H), 4.28-4.25(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.75(m, 2H), 3.36(m, 2H), 3.28(s, 3H), 3.23(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.49(m, 2H), 1.76(m, 2H)
82		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.59(br, 1H), 11.30(s, 1H), 7.78(br, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.93(s, 1H), 5.92(s, 2H), 4.46(d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 4.11-4.05(m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.9.1-3.90(m, 2H), 1.77-1.74(m, 2H)
83		^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 7.35(s, 1H), 7.26(s, 1H), 4.60(m, 1H), 4.51(m, 1H), 4.15(s, 3H), 3.85(m, 2H), 3.72(m, 1H), 3.59(m, 2H), 3.41(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.71(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.21(s, 6H)
84		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.15(s, 1H), 11.26(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.09(s, 1H), 4.27(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.40(m, 2H), 3.22(m, 2H), 2.92-2.84(m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.90-1.86(m, 2H), 1.75-1.67(m, 5H), 1.35- 1.32(m, 1H)
85		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.82(s, 1H), 11.56(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.03(s, 1H), 4.50-4.47(m, 1H), 4.31-4.26(m, 1H), 4.11(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.98(s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.38(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.52(m, 2H), 1.77(m, 2H)
86		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.74(s, 1H), 11.07(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.02(s, 1H), 4.28(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.97(s, 3H), 3.36(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.04-2.98(m, 2H), 2.51(s, 2H), 1.75(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.23(t, $J=7.6\text{Hz}$, 6H)
87		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.23(s, 1H), 9.05(br, 2H), 7.10(s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.07-4.05(m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.33(m, 2H), 2.50-2.44(m, 2H), 1.75(m, 2H)
88		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.41(s, 1H), 9.23(br s, 1H), 7.16(s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.12-4.09(m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.36-3.28(m, 3H), 2.47-2.45(m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.31(s, 3H), 1.29(s, 3H)

Continuación tabla

Ejem- plo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
89		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.54(s, 1H), 9.45(s, 2H), 7.19(s, 1H), 6.96(s, 1H), 4.09(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.95(s, 3H), 3.43(s, 1H), 3.34(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.48(s, 2H), 1.97(s, 2H), 1.76-1.71(m, 6H), 1.50(s, 2H)
90		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.99(s, 1H), 11.77(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.00(s, 1H), 4.37(m, 2H), 4.27-4.26(m, 1H), 4.10-4.04(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.37(m, 2H), 3.21-3.18(m, 2H), 2.71-2.63(m, 2H), 2.53(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.08(s, 3H)
91		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.35(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.47(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.87(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.33(s, 2H), 2.90(s, 6H), 2.48(s, 2H), 1.99(s, 4H), 1.73(s, 4H), 1.56(s, 2H)
92		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.51(s, 1H), 11.06(s, 1H), 7.27(s, 1H), 6.96(s, 1H), 4.44(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 3.96(s, 3H), 3.55(q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.34(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.52(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.48(s, 2H), 2.08-2.06(m, 2H), 1.94-1.89(m, 2H), 1.73(s, 4H), 1.57-1.49(m, 2H)
93		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.61(brs, 1H), 10.84(brs, 1H), 7.38(s, 2H), 7.02(s, 2H), 4.37-4.33(m, 1H), 4.18-4.13(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.38-3.34(m, 4H), 2.53(s, 3H), 1.77-1.75(m, 2H), 1.34(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.22-1.19(m, 1H)
94		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.46(s, 1H), 11.21(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.98-4.82(m, 2H), 4.42-4.21(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.48-3.40(m, 2H), 3.33(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.46(m, 2H), 1.74(m, 2H)

Ejemplo 95: Síntesis de 8-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

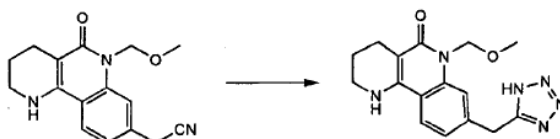
Etapa 1: Síntesis del 2-[6-(Metoximetil)-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenczo[h][1,6]naftiridin-8-il]acetonitrilo



Se procedió a disolver la 8-(hidroximetil)-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona (100 mg, 0,36 mmol) preparad en la etapa 5 del Ejemplo 41, en diclorometano (10 ml) y, a esta solución, se le añadió cloruro de tionilo (66 μl , 0,91 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0°C . La mezcla re sultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y ésta se vertió en una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La mezcla, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró hasta secado. El residuo se disolvió, a continuación, en N, N-dimetilformamida (5 ml) y, a la solución, se le añadió cianuro sódico (55 mg, 1,09mmol). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y se vertió en hielo - agua. La mezcla, se extrajo con cloroformo y, la capa orgánica, se lavó con salmuera. La solución, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se eliminó bajo la acción de presión reducida. A continuación, se procedió a purificar el residuo, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 30 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (70 mg, rendimiento productivo: 69%, sólido de color blanco).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7,46- 7,44 (m, 2H), 7,22 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,69 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,98 (m, 2H)

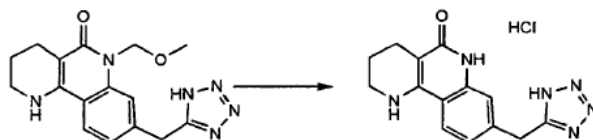
Etapa 2: Síntesis de la 8-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (65 mg, 0,23 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y, secuencialmente, se añadió azida sódica (75 mg, 1,15 mmol) y cloruro amónico (61 mg, 1,15 mmol). La mezcla resultante, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 48 horas y, ésta, se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla, se lavó con cloroformo y, la capa acuosa, se concentró, hasta secado. El residuo, se lavó, a continuación, con metanol, y éste se filtró. El filtrado, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : metanol = 5 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (34 mg, rendimiento productivo:45%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,75 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,41 (s,2H), 3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,60 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,92 (m, 2H)

Etapla 3: Síntesis de la 8-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

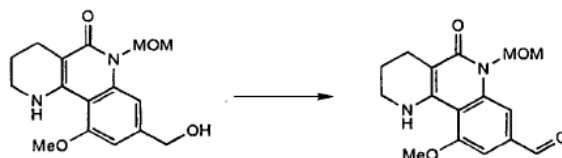


El compuesto (34 mg, 0,10 mmol) preparado en la etapa 2, se disolvió en etanol(5 ml) y, a esta solución, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml). La mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 10 horas. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla, se concentró bajo la acción de presión reducida, y se filtró, para obtener el compuesto del epígrafe (28 mg, rendimiento productivo:84%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,09 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,78 (m, 2H)

Ejemplo 96: Síntesis de la 10-metoxi-8-[(morfolinoamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclorhidrato

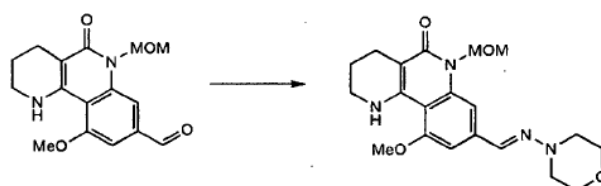
Etapla 1: Síntesis del 10-Metoxi-6-(metoximetil)-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-carboaldehído



A una solución agitada del compuesto preparado en la etapa 8 del Ejemplo 73 (100 mg, 0,32 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se le añadió, mediante procedimiento de goteo, periodinano de Dess-Martin (209 mg, 0,49 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, ésta, se vertió en hielo - agua. La mezcla, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (95 mg, rendimiento productivo:96%, sólido de color amarillo). El compuesto obtenido, se utilizó en la siguiente reacción, sin ninguna purificación adicional.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 10,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (brs, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,76 (brs, 2H), 4,04 (s,3H), 3,44 (s, 3H), 3,43- 3,40 (m, 2H), 2,70 (t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 1,92 (t, $J=5,7\text{Hz}$, 2H)

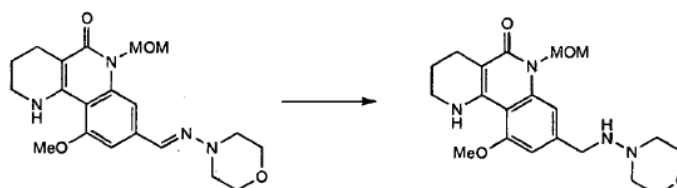
Etapla 2: Síntesis de la (E)-10-Metoxi-6-(metoximetil)-8-[(morfolinoimino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (95 mg, 0,31 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en tolueno (10 ml) y, a esta solución, se le añadió 4-aminomorfolina (0,031 ml, 0,31 mmol), a la temperatura ambiente. A continuación, se procedió a calentar la mezcla resultante, y se sometió a reflujo, bajo la acción de un condensador del tipo dean-stark, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Después de haber procedido a enfriar a la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : metanol = 20 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (109 mg, rendimiento productivo:89%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,58 (s, 1H), 7,45 (brs, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,72 (brs, 2H), 4,00 (s,3H), 3,91-3,89 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,40- 3,38 (m, 2H), 3,243,21 (m, 4H), 2,68 (t, J=6,4Hz, 2H), 1,941,88 (m, 2H)

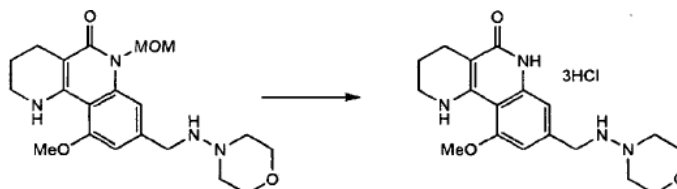
Etapla 3: Síntesis de la 10-Metoxi-6-(metoximetil)-8-[(morfolinoamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto (50 mg, 0,12 mmol) preparado en la etapa 2, se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), y a esta solución, se le añadieron, lentamente, cianoborhidrato sódico (4 mg, 0,06 mmol) y una solución 1,25 N de ácido clorhídrico en metanol (5 ml). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, ésta, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para eliminar el disolvente. El residuo, se basificó con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y, éste, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, el disolvente, se concentró, hasta secado. A continuación, el residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : metanol = 20 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (18 mg, rendimiento productivo:38%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,44 (brs, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,69 (brs, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,41- 3,38 (m, 2H), 2,74- 2,66 (m, 6H), 1,93-1,89 (m, 2H)

Etapla 4: Síntesis de la 10-Metoxi-8-[(morfolinoamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato

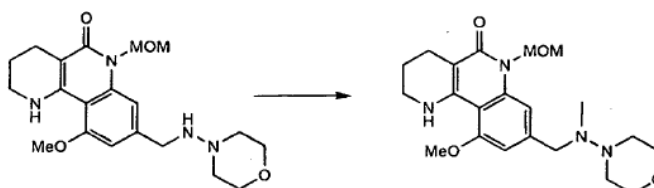


El compuesto (18 mg, 0,046 mmol) preparado en la etapa 3, se disolvió en etanol(1 ml) y, a esta solución, se le añadió una solución acuosa 12 N de ácido clorhídrico (1,5 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 75 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se disolvió en acetato de etilo. El precipitado, se filtró, se lavó con acetato de etilo, y éste se secó, bajo la acción del vacío, para obtener el compuesto del epígrafe (20,1 mg, rendimiento productivo: 96%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,51 (brs, 1H), 11,05 (brs, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,98- 3,71 (m, 6H), 3,36- 3,34 (m, 2H), 3,15 (brs, 2H), 2,48- 2,46 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H)

Ejemplo 97: Síntesis de la 10-Metoxi-8-[(metil(morfolino)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato

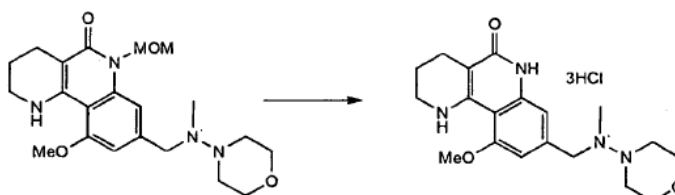
Etapla 1: Síntesis de la 10-Metoxi-6-(metoximetil)-8-[(metil(morfolino)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a disolver el compuesto (40 mg, 0,10 mmol) preparado en la etapa 3 del Ejemplo 96 y carbonato potásico (22 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y, a esta solución, se le añadió yodometano (0,008 ml, 0,12 mmol). La mezcla resultante, se calentó, a la temperatura de reflujo y, ésta, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se vertió en hielo – agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (diclorometano : metanol = 15 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (3 mg, rendimiento productivo:8%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7,45 (brs, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,69 (brs, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,39- 3,38 (m, 2H), 2,78- 2,76 (m, 4H), 2,67 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H)

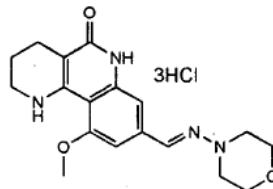
Etapla 2: Síntesis de la 10-Metoxi-8-[[metil(morfolino)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato



Se procedió a hacer reaccionar el compuesto (3 mg, 0,0075 mmol) preparado en la etapa 1, siguiendo el mismo criterio y de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 96, para obtener el compuesto del epígrafe (2,6 mg, rendimiento productivo:75%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,05 (brs, 1H), 8,88 (brs, 1H), 7,36 (brs, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,24 (brs, 2H), 3,98- 3,71 (m, 6H), 3,36- 3,34 (m, 2H), 3,15 (brs, 2H), 2,82- 2,74 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H)

Ejemplo 98: Síntesis de la (E)-10-metoxi-8-[(morfolinoimino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclórhidrato



Se procedió a hacer reaccionar el compuesto (15 mg, 0,038 mmol) preparado en la etapa 2 del Ejemplo 96, siguiendo el mismo criterio y de la misma forma que en la etapa 4 del Ejemplo 96, para obtener el compuesto del epígrafe (2,6 mg, rendimiento productivo:75%, sólido de color amarillo).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 7,69 (s, 1H), 7,22 (brs, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89- 3,87 (m, 4H), 3,42- 3,37 (m, 2H), 3,20- 3,17 (m, 4H), 2,66 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,90-1,89 (m, 2H)

Ejemplo 99: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-10-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona diclorhidrato

Etapla 1: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-10-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona

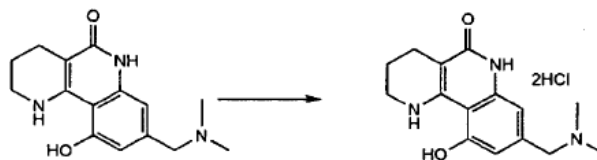


Se procedió a disolver la 8-[(Dimetilamino)metil]-10-metoxi-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona (28 mg, 0,084 mmol) preparada en el Ejemplo 72, en diclorometano (10 ml) y, a esta solución, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, tribromuro de boro (0,6 mmol, 152 mg), a una temperatura de 0°C. La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se procedió a añadir agua, de una forma cuidadosa. La solución, se lavó con cloroformo, la capa acuosa, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (cloroformo : etanol = 1 : 5), para obtener el compuesto del epígrafe (14 mg, rendimiento productivo : 58%, sólido de color blanco).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD); δ 6,53 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,40- 3,36 (m, 2H), 2,55- 2,53 (m, 4H), 2,26 (s, 6H), 1,87- 1,84 (m, 2H)

5 Etapla 2: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-10-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5-(6H)-ona diclorhidrato

10



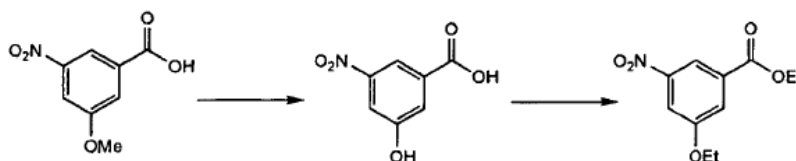
15 El compuesto del epígrafe (13,6 mg, rendimiento productivo: 78 %, sólido de color amarillo), se obtuvo, mediante la utilización de la 8-[(dimetilamino)metil]-10-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin- 5-(6H)-ona (14 mg, 0,051 mol) preparada en la etapa 1.

20 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,71 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,01 (br, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,36- 3,34 (m, 2H), 2,67 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 6H), 2,47- 2,45 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H)

Ejemplo 100: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

25 Etapla 1: Síntesis del 3-etoxi-5-nitrobenzoato de etilo

30

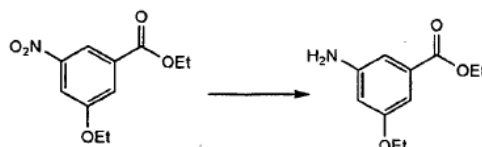


35 Se procedió a disolver el ácido 3-metoxi-5-nitrobenzónico (10 g, 50,7 mmol) preparado en la etapa 1 del Ejemplo 72, en diclorometano (200 ml) y, a esta solución, se le añadió una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. La mezcla, se vertió en hielo - agua y se lavó con diclorometano. La capa acuosa, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y ésta se secó, bajo la acción del vacío,. El residuo, se disolvió en N,N- dimetilformamida (150 ml) y, a esta solución, se le añadieron carbonato potásico (42 g, 304 mmol) y yodoetano (20,2 ml, 253 mmol), mediante procedimiento de goteo. La mezcla, se agitó, a continuación, durante un transcurso de tiempo de un día, a una temperatura de 60 °C y ésta, se vertió en hielo - agua. La solución, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 5 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (8,49 g, rendimiento productivo: 70 % , amarillo sólido).

45 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,90- 7,88 (m, 2H), 4,43 (q, $J=3,6\text{Hz}$, 2H), 4,16 (q, $J=3,4\text{Hz}$, 2H) 1,48 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,43 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

Etapla 2: Síntesis del 3-Amino-5-etoxibenzoato de etilo

50

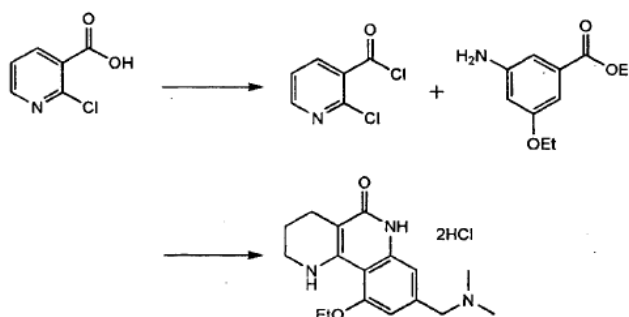


55

60 El compuesto (8,49 g, 35,49 mmol) preparado en la etapa 1, se disolvió en acetato de etilo y, a esta solución, se le añadió Paladio al 10% (Pd)(900 mg). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de un día, bajo atmósfera de gas hidrógeno. Una vez que se hubo completado la reacción, la solución se filtró sobre Celite y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna (hexano : acetato de etilo = 3 : 1), para obtener el compuesto del epígrafe (6,98 g, rendimiento productivo: 94 %, líquido amarillo).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,98 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,34 (q, $J=3,6\text{Hz}$, 2H), 4,03 (q, $J=3,6\text{Hz}$, 2H) 3,76 (br, 2H), 1,42-1,36 (m, 6H) .

65

Etapas 3: Síntesis de la 8-[(Dimetilamino)metil]-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

El compuesto del epígrafe (85 mg, rendimiento productivo: 11,4% (rendimiento total), sólido de color amarillo), se obtuvo siguiendo el mismo criterio y de la misma forma que en las etapas 4 a 9 del Ejemplo 72, mediante la utilización del 3-amino-5-etoxibenzoato de etilo (415 mg, 1,98 mmol) sintetizado en la etapa 2.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11,71 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,91 (br, 1H), 7,29 (s, 1H) 6,97 (s, 1H), 4,34- 4,27 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 2,68 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 6H), 2,51- 2,49 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,44 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Mediante la utilización de la reacción del Ejemplo 100, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 101: 10-Etoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 102: 10-Etoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 103: 10-Etoxi-8-[(metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 104: 10-Etoxi-8-[(etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 105: 8-(Hidroximetil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato

Ejemplo 106: 10-Metoxi-8-(tiomorfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 107: 10-Metoxi-8-[(2-morfolinoetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclorhidrato

Ejemplo 108: 10-Metoxi-8-[(4-morfolinopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclorhidrato

Ejemplo 109: 8-(Aminometil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 110: 8-[(Dimetilamino)metil]-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 111: 8-(Morfolinometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 112: 8-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 113: 8-(Aminometil)-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

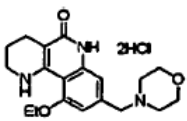
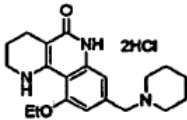
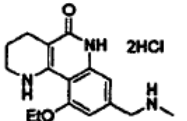
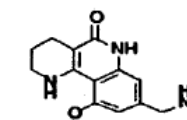
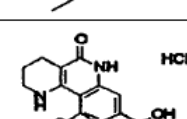
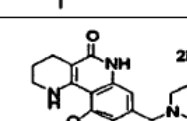
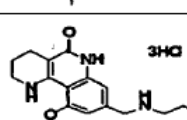
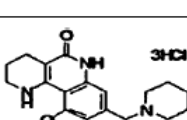
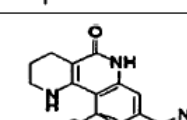
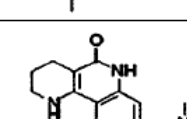
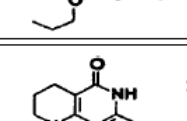
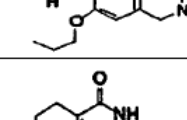
Ejemplo 114: 8-(Aminometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 115: 10-Metoxi-8-[[metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 116: 8-[(Dimetilamino)metil]-10-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

Ejemplo 117: 10-(2-Metoxietoxi)-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato

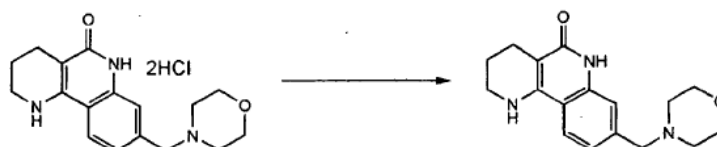
Ejemplo 118: 1-[(10-Metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]-1Hpirrol-2,5-diona diclorhidrato

Ejemplo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
101		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.39(br, 1H), 11.35(s, 1H), 7.64(br, 1H), 7.26(s, 1H), 6.91(s, 1H) 4.32-4.26(m, 4H), 3.97-3.82(m, 4H), 3.39-3.34(m, 2H), 3.22-3.08(m, 4H), 2.47-2.45(m, 2H), 1.78-1.75(m, 2H), 1.44(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).
102		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(s, 1H), 10.74(s, 1H), 7.78(br, 1H), 7.28(s, 1H), 6.91(s, 1H) 4.29(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.23-4.21(m, 2H), 3.36(m, 2H), 3.25-3.22(m, 2H), 2.88-2.85(m, 2H), 2.49-2.48(m, 2H), 1.91-1.68(m, 6H), 1.50(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.36-1.33(m, 2H)
103		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.34(s, 1H), 9.26(s, 1H), 7.64(br, 1H), 7.05(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.26(q, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 4.09-4.06(m, 2H), 3.37-3.34(m, 2H), 2.60-2.57(m, 3H), 2.49-2.45(m, 2H), 1.78-1.75(m, 2H), 1.50(t, $J=5.2\text{Hz}$, 3H).
104		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.39(s, 1H), 9.28(Br, 1H), 7.70(Br, 1H), 7.11(s, 1H), 6.91(s, 1H), 4.27(q, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 4.08(Br, 2H), 3.36(Br, 1H), 2.95(Br, 2H), 2.47(Br, 2H), 1.77(Br, 2H), 1.45(t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.23(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)
105		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.77(s, 1H), 8.23(Br, 1H), 6.99(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.53(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.39(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.54-2.52(m, 2H), 1.78(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)
106		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.42(s, 1H), 11.30(Br, 1H), 7.82(Br, 1H), 7.30(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.34-4.33(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.55-3.52(m, 2H), 3.35-3.33(m, 2H), 3.29-3.23(m, 2H), 3.18-3.12(m, 2H), 1.75(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H)
107		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.83(s, 1H), 11.39(Br, 1H), 9.99(Br, 1H), 7.28(s, 1H), 7.03(s, 1H), 4.22(Br, 2H), 4.02-3.97(m, 5H), 3.84-3.81(m, 2H), 3.56-3.52(m, 6H), 3.43-3.38(m, 2H), 3.21-3.10(m, 2H), 2.53-2.50(m, 2H), 1.77(t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)
108		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.33(Br, 1H), 11.29(s, 1H), 11.14(Br, 1H), 7.71(Br, 1H), 7.19(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.27(Br, 1H), 3.99-3.96(m, 5H), 3.85-3.80(m, 2H), 3.47-3.34(m, 6H), 3.08-2.98(m, 4H), 2.55(m, 1H), 2.48-2.45(m, 2H), 2.33-2.30(m, 2H), 1.77-1.74(m, 2H)
109		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.44(s, 1H), 8.48(Br, 3H), 7.01(s, 1H), 6.90(s, 1H), 4.00(q, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 3.94(s, 3H), 3.35(Br, 2H), 2.48-2.46(m, 2H), 1.76(m, 2H)
110		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.36(s, 1H), 10.8(Br, 1H), 7.62(Br, 1H), 7.16(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.25(d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 4.17(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.36(Br, 2H), 2.70(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.48-2.46(m, 2H), 1.86(q, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.77(m, 2H), 1.01(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)
111		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.24(m, 2H), 7.54(Br, 1H), 7.21(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.30-4.29(m, 2H), 4.19-4.16(m, 2H), 3.94-3.91(m, 2H), 3.84-3.78(m, 2H), 3.38-3.34(m, 2H), 3.22-3.19(m, 2H), 3.14-3.10(m, 2H), 2.49-2.46(m, 2H), 1.89-1.83(m, 2H), 1.76-1.75(m, 2H), 1.01(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)
112		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.45(s, 1H), 8.52(Br, 3H), 7.96(s, 1H), 7.31(s, 1H), 4.05(d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 3.34-3.32(m, 2H), 2.53-2.48(m, 2H), 1.81-1.79(m, 2H)

Continuación tabla

Ejem- plo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
113		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.43(s, 1H), 8.47(Br, 3H), 7.72(Br, 1H), 7.01(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.26(q, J=3.4Hz, 2H), 3.99(d, J=2.8Hz, 2H), 3.37(m, 2H), 2.49-2.46(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.44(t, J=7.2Hz, 3H)
114		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.09(s, 1H), 8.29(Br, 3H), 7.45(Br, 1H), 6.88(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.10(t, J=6.8Hz, 2H), 3.97-3.95(m, 2H), 3.32(m, 2H), 2.46-2.41(m, 2H), 1.86-1.83(m, 2H), 1.74(m, 2H), 0.99(t, J=7.2Hz, 3H)
115		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.25(s, 1H), 10.76(Br, 1H), 7.69(Br, 1H), 7.19(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.49-4.45(m, 1H), 4.20(Br, 1H), 4.16-3.99(m, 1H), 4.02-3.97(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.36-3.29(m, 6H), 2.60-2.56(m, 3H), 2.49-2.46(m, 2H), 2.12-2.00(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H)
116		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.43(s, 2H), 10.94(Br, 1H), 7.81(Br, 1H), 7.23(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.32-4.30(m, 2H), 4.30-4.25(m, 2H), 3.79-3.77(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.35-3.33(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.49-2.47(m, 2H), 1.79-1.77(m, 2H)
117		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.25(Br, 2H), 7.71(Br, 1H), 7.24(s, 1H), 6.91(s, 1H), 4.31-4.29(m, 4H), 3.93-3.91(m, 2H), 3.84-3.78(m, 4H), 3.38(s, 3H), 3.33(Br, 2H), 3.23-3.20(m, 2H), 3.12-3.09(m, 2H), 2.49-2.45(m, 2H), 1.76-1.75(m, 2H)
118		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 11.51-11.36(m, 1H), 11.01(Br, 1H), 8.12(Br, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.86-6.85(m, 1H), 6.74-6.71(m, 1H), 5.10(t, J=12.4Hz, 2H), 3.91-3.88(m, 3H), 3.36-3.30(m, 2H), 2.49-2.46(m, 2H), 2.09-2.05(m, 3H), 1.76-1.75(m, 2H)

Ejemplo 119: Síntesis de la 8-(Morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona



Se procedió a añadir diclorometano (60 ml) y metanol(60 ml), al 8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6 H)-ona diclorhidrato (13 g, 31,2 mmol) preparado en el Ejemplo 49 y, a continuación, se añadió trietilamina (13,05 ml, 93,6 mmol), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a agitar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se recolectó el precipitado, mediante filtrado y, éste, se lavó con acetato de etilo (20 ml), y se secó bajo la acción del vacío, para obtener el compuesto del epígrafe (10 g, rendimiento productivo: 93 %, sólido de color blanco).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 10,77 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,4Hz, 1H), 7, 14 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,57- 3,55 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,43 (t, J=6,0Hz, 2H), 2,33 (m, 4H), 1,77 (t, J=5,2Hz, 2H)

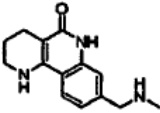
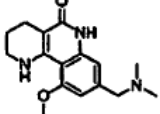
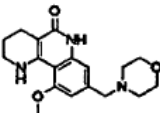
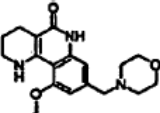
Mediante la utilización de la reacción del Ejemplo 119, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 120: 8-[(Metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

Ejemplo 121: 8-[(Dimetilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

Ejemplo 122: 10-Metoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

Ejemplo 123: 10-Etoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona

Ejem- plo	Estructura química	Datos del espectro de NMR
120		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10.97(s, 1H), 7.84(d, J=4.2Hz, 1H), 7.26(d, J=4.0Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 4.02(s, 2H), 3.29(Br, 2H), 2.47(s, 3H), 2.49-2.42(m, 2H), 1.78(Br, 2H)
121		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10.92(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.07(Br, 1H), 6.80(s, 1H), 4.11(Br, 2H), 3.93(s, 3H), 3.30(Br, 2H), 2.60(Br, 6H), 2.42(t, J=6.4Hz, 2H), 1.73(Br, 2H)
122		^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6); δ 10.68(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.57(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.58(m, 4H), 3.41(s, 2H), 3.29(m, 2H), 2.41(t, J=6.0Hz, 2H), 2.35(m, 4H), 1.72t, J=5.2Hz, 2H)
123		^1H NMR(400MHz, CDCl_3); δ 10.68(s, 1H), 7.36(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.17(q, J=3.6Hz, 2H), 3.59-3.57(m, 4H), 3.41(s, 2H), 3.31(br, 2H), 2.41(t, J=6.0Hz, 2H), 2.35(br, 4H), 1.76-1.73(m, 2H), 1.41(t, J=6.8Hz, 3H).

Ejemplo experimental 1: Actividad inhibitoria de la enzima Poli(ADP-ribosa)polimerasa [PARP-1]

Se procedió a examinar la actividad de los compuestos en concordancia con la presente invención, para inhibir la enzima PARP-1, mediante la utilización de un equipo de ensayo, a modo de kit, del tipo "PARP Assay kit" (4671-096- K), adquirido en el mercado, de procedencia de la firma Trevigen. El ensayo, se llevó a cabo siguiendo un procedimiento modificado, previamente reportado, de Lee et al [Methodes Find, Exp. Clin. Pharmacol., 27, 617- 622, 2005] .

Se procedió a aplicar histona, a modo de recubrimiento, sobre un placa de 384 pozos, la cual consistía en una placa PS de pequeño volumen (784101), procedente de la firma Greiner Bio-ona, y ésta se mantuvo, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 2 hora s. A continuación, la placa, se lavó cuatro veces con un tampón de PBS (7,5 mM Na_2HPO_4 , 2,5 mM NaH_2PO_4 , 145 mM NaCl, pH 7,4) y, con objeto de evitar una reacción no específica, se procedió a añadir el diluyente Strip (proporcionado en el equipo de ensayo a modo de "kit" de la firma Trevigen), y se mantuvo a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de una hora. Después de haber transcurrido una hora, la placa, se lavó otra vez, cuatro veces, con PBS y, los compuestos de los Ejemplos, se pusieron, en varias concentraciones, en el reactivo que contenía la enzima PARP-1 (0,12 unidades/pozo), 2 X cóctel PARP (1,95 mM NAD^+ , 50mM NAD^+ biotinilado, y DNA activado en 50 mM Tris pH 8,0, 25 mM MgCl_2) y se dejó que éstos reaccionaran, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, cada pozo, se lavó cuatro veces con PBS y, con objeto de medir la cantidad de ribosilación por parte de la enzima PARP, se añadió estreptavidina ligada a peroxidasa (Strep -HRP, diluida a razón de 1:1000) y se dejó que reaccionara a una temperatura de 37 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La placa, se lavó cuatro veces con PBS y se procedió a colocar un sustrato de TACS-Sapphire, se dejó reaccionar, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, de tal modo que aconteciese una reacción de color. Finalmente, se terminó la reacción, mediante la adición de HCl 0,2N. Se procedió a cuantificar la cantidad de ribosilación de la histona formada mediante la enzima PARP-1, a 450 nm, mediante la utilización de un agregado del tipo "Wallac EnVision®" (PerkinElmer Oy, Turku, Finlandia. Los resultados obtenidos en concordancia con varias concentraciones de los compuestos de la presente invención, son valores medios, obtenidos a partir de tres pozos y, el resultado, se analizó mediante el cálculo de los datos de IC_{50} de los compuestos, utilizando un sistema informático del tipo "SigmaPlot 10" (Systat Software Inc., USA). Adicionalmente, además, se utilizó DPQ (de la firma Sigma), comercialmente disponible en el mercado, como un control, en el experimento comparativo.

Los resultados obtenidos, se encuentran recopilados en la Tabla 1.

Tabla 1

	Ejem- plo	Actividad inhibitoria de la PARP-1 Ic ₅₀ (μM)	Ejem- plo	Actividad inhibitoria de la PARP-1 Ic ₅₀ (μM)	Ejem- plo	Actividad inhibitoria de la PARP-1 Ic ₅₀ (μM)
5	1	>4	2	0.60	3	0.50
	6	>4	7	>4	8	>4
	9	>4	10	>4	11	1.03
10	12	1.07	13	3.85	14	>4
	15	1.05	16	0.37	17	0.46
	18	1.52	19	1.48	20	1.54
15	21	>4	22	1.16	23	1.43
	24	1.08	25	>4	26	0.39
	27	2.64	28	>4	29	2.85
20	30	3.11	31	1.07	32	0.23
	33	0.93	34	1.62	35	3.54
	36	3.02	37	>4	38	0.05
25	39	0.10	40	>4	41	0.04
	42	0.22	43	0.16	44	0.06
	45	0.26	46	0.59	47	0.07
30	48	0.13	49	0.62	50	0.32
	51	0.93	52	0.07	53	0.05
	54	0.93	55	1.72	56	0.18
35	57	0.48	58	0.92	59	0.19
	60	0.12	61	0.54	62	>4
	63	1.02	64	0.54	65	1.54
40	66	0.09	67	0.76	68	1.19
	69	>4	70	1.09	71	3.00
	72	0.08	73	0.10	74	0.23
45	75	0.05	76	0.05	77	0.05
	78	0.11	79	0.18	80	0.14
	81	0.11	82	0.06	83	0.32
50	84	0.15	85	0.18	86	0.11
	87	0.61	88	0.11	89	0.27
	90	0.78	91	0.29	92	0.19
55	93	0.14	94	0.17	95	0.49
	96	0.77	97	0.90	99	0.75
	100	0.06	101	0.56	102	0.18
60	103	0.12	104	0.06	105	0.19
	106	0.09	107	0.07	108	0.14
	109	0.07	110	0.08	111	0.96
	112	0.17	113	0.10	114	0.19
	115	0.41	116	0.18	117	0.61
	Control (DPQ)	2.51				

Tal y como viene indicado en la Tabla 1 anterior, el compuesto en concordancia con la presente invención, inhibe la actividad inhibitoria de la PARP-1, de 0,04~4 mM y, de una forma específica, los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 16, 17, 26, 32, 33, 38, 39, 41-54, 56-61, 64, 66, 67, 72-117, exhiben una actividad inhibitoria de la PARP-1, inferior a 1 μ M. Correspondientemente en concordancia, en comparación con el control (a saber, DPQ (2,51 μ M)), los compuestos de la presente invención, proporcionan una actividad inhibitoria superior de la PARP-1. Correspondientemente en concordancia, los compuestos en concordancia con la presente invención, inhiben, de una forma efectiva, la PARP-1 y, así, de este modo, éstos pueden utilizarse de una forma efectiva para la prevención o el tratamiento de enfermedades derivadas de sobreactivación de la PARP, incluyendo el dolor neuropático, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares, la neuropatía diabética, las enfermedad inflamatoria, la osteoporosis, y el cáncer.

Ejemplo experimental 2: Actividad inhibitoria intracelular de la PARP

Con objeto de verificar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad enzimática PARP-1, se procedió a medir la cantidad de NAD(P)H acumulada en el medio de cultivo celular.

Se procedió a cultivar células de ovarios de Hamster Chino (CHO-K1), en un medio de cultivo que contenía un 10% suero bovino fetal (PBS). La células CHO-K1 cultivadas, se sembraron en una placa de 96 pozos, a razón de $2,9 \times 10^3$ células/pozo, y se cultivaron, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, mediante condiciones de cultivo, correspondientes a una temperatura de 37 °C, 5% CO₂. Después de haberse procedido al cultivo, las células, se trataron con los compuestos de los Ejemplos, a varias concentraciones, y se cultivaron a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, se procedió a tratar con metanosulfonato de metilo (MMS), como sustancia de dañado de DNA, a razón de 1,5 mM para cada uno, y se trató, simultáneamente, con una solución CCK-8 (Cell count kit-8 – [kit-8 de recuento de células]-) (CK01-13 de DOJINDO), para los propósitos de desarrollo de color. Se procedió a cuantificar la cantidad de NND(P)H liberada al medio de cultivo, 3, 4, 5 horas después del tratamiento con MMS, a 450 nm, mediante la utilización de un dispositivo del tipo “Wallac EnVision®” (PerkinElmer Oy, Turku, Finlandia). Los números de transferencia de los compuestos en concordancia con la presente invención, a varias concentraciones, son los valores medios obtenidos de cuatro pozos y, los resultados, se calcularon mediante análisis de regresión. Adicionalmente, además, se utilizó DPQ (Sigma), comercialmente disponible en el mercado, como un control, en el experimento comparativo.

Se procedió a tratar las células de ovarios de hamster chino (CHO-K1), con los compuestos, en concordancia con la presente invención, a varias concentraciones, y se cuantificó la cantidad de NAD(P)H liberada al medio de cultivo, 4 horas después del tratamiento con MMS. El resultado obtenido, se encuentra recopilado en la Tabla 2 y en la Figura 1.

Tabla 2

Ejem- plo	Actividad inhibitoria de la PARP-1 Ic ₅₀ (μ M)	Ejem- plo	Actividad inhibitoria de la PARP-1 Ic ₅₀ (μ M)
38	0.14	39	1.56
41	0.05	42	0.85
43	1.77	44	0.34
45	1.16	47	0.25
48	0.43	49	0.51
52	0.17	53	0.29
56	0.47	66	0.32
72	0.09	73	1.39
74	1.48	77	0.82
87	0.82	88	0.27
100	0.06	101	1.94
102	0.50	103	0.82
104	1.65	105	1.21
106	0.29	107	2.22

Continuación tabla

Ejem- plo	Actividad inhibitoria de la PARP-1 Ic ₅₀ (μM)	Ejem- plo	Actividad inhibitoria de la PARP-1 Ic ₅₀ (μM)
108	0.11	109	0.94
110	0.09	111	1.33
112	2.65	113	1.43
114	1.92	115	1.22
116	0.52	117	6.32
Control (DPQ)	12.40		

Tal y como viene indicado en la Tabla 2 y en la Figura 1, los derivados tricíclicos en concordancia con la presente invención, exhiben una actividad inhibitoria de la PARP-1 de 0,05 - 6,32 μM y, así, de este modo, éstos proporcionan una actividad inhibitoria superior de la PARP-1, en comparación con el compuesto de control (a saber, DPQ (12,40 μM)).

Ejemplo experimental 3: Inhibición del crecimiento celular de líneas celulares cancerosas

Los tests de ensayo que se facilitan a continuación, se realizaron con objeto de confirmar la actividad de los compuestos de la presente invención, para inhibir el crecimiento celular de las líneas celulares de cáncer.

Los tests de ensayo de actividad inhibitoria del crecimiento celular, se llevaron a cabo con respecto a A549 (US, ATCC), SK-OV-3 (Korea Research Institute of Chemical Technology; KRICT), HT-29 (US, ATCC), célula MCF-7 (US, ATCC), mediante la utilización del Ensayo de Sulfurodamina-B <SRB> (1989, US National Cancer Institute (NCI)), el cual se desarrolló para medir la actividad anti-cancer in vitro del fármaco. Las células a utilizar en estos tests de ensayo, se separaron de su superficie de unión, con una solución de tripsina-EDTA al 0,25%, preparada en una suspensión celular de $1,5 \times 10^4 \sim 7 \times 10^4$ células/ml, se añadieron a las placas de 96 pozos, a razón de 200 μl por pozo, y se cultivaron, en un medio de cultivo, a una temperatura de 37°C, y 5% CO₂, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Para los tests de ensayo, se utilizaron las muestras de los compuestos en concordancia con la presente invención y, antes de proceder a los tests de ensayo, se procedió a disolver las muestras en dimetilsulfóxido y se diluyeron con el medio de cultivo (RPMI 1640) a ser utilizado. La concentración final de la muestra, era variada, y ésta se encontraba comprendida dentro de unos márgenes de 0,3 ~ 100 μM. Después de haber procedido a retirar el medio de cultivo de las placas de 96 pozos, se añadió la solución diluida de la muestra, a razón de 100 μl, y se cultivó, en un medio de cultivo, a una temperatura de 37°C, 5% CO₂, durante un transcurso de tiempo de 72 horas. Las placas del tiempo cero (Tz), se recolectaron, en el punto de tiempo de la adición de la muestra. Después de haberse completado el cultivo, se procedió a retirar el medio de cultivo, de cada pozo, conjuntamente con la placa Tz y, a continuación, se procedió a añadir ácido tricloroacético (TCA), frío, a razón de 100 μl por pozo. Los pozos, se dejaron a una temperatura de 4°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, de tal forma que, las células, se fijaran en el fondo de las placas. Después de que se hubieron fijado las células, las placas, se lavaron con agua, de 5 a 6 veces, con objeto de eliminar la solución remanente de ácido tricloroacético y, la humedad, se eliminó completamente, procediendo al secado a la temperatura ambiente. Las células, se tiñeron, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, mediante la adición de una solución de tinción, en la cual, se había disuelto sulfurodamina-B al 0,4%, en una solución de ácido acético al 1%, a razón de 100 μl por pozos secos. El conjunto anterior, se lavó otra vez, con una solución de ácido acético al 1%, de cinco a seis veces, con objeto de asegurarse de que se hubiera eliminado la sulfurodamina-B que no se había unido a las células. Las placas, se secaron otra vez, a la temperatura ambiente. A continuación, se procedió a añadir 100 μl de 10 mM tampón tris, con objeto de disolver el agente de tinción, y se midió la densidad óptica (CD), a 520 nm, con lector de microplaca. Se procedió a calcular el valor de GI₅₀ de la muestra, en cuenta a lo referente a la célula de cáncer, de la forma que se explica posteriormente, abajo, a continuación. Se obtuvieron el tiempo cero (Tz), el valor de control © y el valor de test de ensayo (T), en donde, Tz, corresponde al valor de OD del tiempo, en el cual, la muestra se aplica, y se inicia el cultivo, C, corresponde al valor de OD del pozo que se cultiva sin el tratamiento con la muestra, y T, corresponde al valor de OD del pozo que se está tratando con la muestra y que después se cultiva. El grado de inhibición de crecimiento celular de la muestra, se midió mediante la utilización de:

Fórmula Matemática 1

Si $T \leq Tz$, $(T-Tz)/(C-Tz) \times 100$
 Si $T \geq Tz$, $(T-Tz)/Tz \times 100$

En base al resultado del cálculo mediante la Fórmula Matemática 1, la concentración de la inhibición el crecimiento (GI_{50}), la cual representa la concentración de un fármaco para la inhibición del crecimiento de la célula de cáncer, en un porcentaje del 50%, se calculó mediante la utilización de un análisis de regresión del programa Lotus. Adicionalmente, además, se procedió a determinar la capacidad de los Ejemplos 2, 42, 49, 52, 72, 74, 101, para incrementar el efecto de la temozolomida y de SN-38, a 2 μM , en la inhibición del crecimiento.

Se procedió a calcular el valor de PF_{50} , mediante

Fórmula matemática 2

GI_{50} tratado solo con (temozolomida) ó (SN-38) / (GI_{50} tratado con (temozolomida) ó (SN-38)+ 2 μM de compuesto

El resultado del cálculo, se muestra en las Tablas 3 a 6.

Tabla 3

Línea Celular A549

Ejemplo	GI_{50} (μM)	PF_{50} con Temozolomida	PF_{50} con SN-38
2	59	2,4	2,2
42	>100	2,3	1,6
29	>100	2,0	1,5
52	>100	1,5	2,2
72	>100	3,4	3,8
74	75	3,2	2,2
101	55	3,2	2,6

Tabla 4

Línea Celular SK-OV-3

Ejemplo	GI_{50} (μM)	PF_{50} con Temozolomida	PF_{50} con SN-38
2	50	>3,2	1,2
42	>100	>2,1	1,6
29	>100	>1,7	1,5
52	>100	>2,2	1,4
72	>100	>10,2	1,8
74	52	>5,0	2,2
101	19	>3,9	2,8

Tabla 5

Línea Celular HT-29

Ejemplo	GI_{50} (μM)	PF_{50} con Temozolomida	PF_{50} con SN-38
2	70	>1,5	1,4
42	81	>1,4	2,1
29	91	>1,2	1,5
52	90	>1,3	1,4
72	>100	>5,2	2,2
74	30	>2,8	3,5
101	20	>1,9	4,0

Tabla 6

Línea Celular MCF-7

Ejemplo	GI_{50} (μM)	PF_{50} con Temozolomida	PF_{50} con SN-38
2	51	>1,7	1,4
42	75	>1,6	1,6
29	>100	>2,1	2,2
52	>100	>1,5	1,1
72	54	>1,7	2,6

Continuación tabla 6

Línea Celular MCF-7

Ejemplo	GI ₅₀ (μM)	PF ₅₀ con Temozolomida	PF ₅₀ con SN-38
74	45	>6,3	3,0
101	11	>5,9	3,0

Tal y como viene indicado en las tablas 3 a 6, cuando se añadieron 2 μM del derivado tricíclico en concordancia con la presente invención, el valor de GI₅₀ de la temozolomida ó SN-38, descendió, para situarse en un valor de 1,5 a 3,8 veces inferior en la línea celular A549, en un valor de 1,2 a 10,2 veces inferior en la línea celular SK-OV-3, en un valor de 1,2 a 5,2 veces inferior en la línea celular HT-29, y en un valor de 1,1 a 6,3 veces inferior en la línea celular MCF-7.

Ejemplo experimental 4: Efecto neuroprotector en el modelo de oclusión de la arteria cerebral media en la rata (MCAO)

Los presentes inventores, procedieron a llevar a cabo el siguiente test de ensayo, con objeto de confirmar la capacidad neuroprotectora de los compuestos en concordancia con la presente invención.

El test de ensayo en animales, se llevó a cabo en ratas de la raza Sprague Dawley (KOATTOCH Co., Ltd., Corea del Sur), que tenían un peso de 280 a 340 g. A los animales, se les proporcionó alimentos y agua, ad libitum, y se adaptaron a las condiciones del test de ensayo, durante un transcurso de tiempo de 1 semana. Con objeto de inducir la MCAO, se utilizó una técnica modificada del filamento intraluminal, de la forma que se describe por parte de Zea Longa et al. (Stroke, 20:84-91, 1989). Las ratas, desarrollaron regiones isquémicas, debido al insuficiente flujo de sangre en el striatum (núcleo estriado) y el lóbulo temporal, los cuales son las regiones del dominio de la arteria cerebral media, y agotamiento de oxígeno y fuentes de energía, después de la oclusión de la arteria cerebral media. Con objeto de ocluir la arteria cerebral media con el procedimiento de sutura intraluminal, se procedió a cortar una sutura 4-0 de nylon, a 22 mm y 2 mm del extremo del terminal, se redondearon mediante calentamiento a la llama. Con objeto de incrementar el efecto de prevención de daños y la oclusión en el lumen, se procedió a recubrir una sonda con silicona, a 0,3 mm.

Las ratas, se anestesiaron con isoflurano (3% para la inducción y 2% para el procedimiento quirúrgico), en una mezcla de oxígeno / óxido nitroso (30% / 70%). La arteria carótida común izquierda (CCA), se expuso a través de una incisión en la línea media ventral en el cuello. La arteria carótida externa (ECA), la arteria carótida interna (ICA), y la CCA (arteria carótida común izquierda), se aislaron cuidadosamente, y se mantuvieron en una forma de Y, mediante la utilización de sutura de seda. La arteria carótida externa superior, se bloqueó mediante un hilo, y se procedió a perforar un diminuto orificio, 1 mm por debajo del punto en el cual se bifurcaban las arterias carótidas externa e interna, a partir de la carótida común. Se procedió a insertar la sonda en el diminuto orificio, y ésta se fijó mediante un hilo. La herida en el cuello, se cerró, y se dejó que, cada animal, se recuperara de la anestesia. Después de un transcurso de tiempo de 120 minutos, después de la oclusión de la MCA, se procedió a reanestesiarse cada uno de los animales y, la herida en el cuello, se volvió a abrir, con objeto de retirar el hilo. Conjuntamente con la perfusión, se procedió a inyectar intravenosamente el compuesto del Ejemplo 74. Después de un transcurso de tiempo de 22 horas, a partir de la perfusión, se procedió a sacrificar los animales, mediante asfixia con CO₂, éstos se decapitaron, y se obtuvieron seis secciones coronales de 2 mm de espesor, mediante la utilización de una matriz de cerebro de roedor. Las secciones (rodajas) coronales, se incubaron un 2% de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC, Sigma), a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, éstas se fijaron en formalina tamponada con fosfato al 4%. Después de la fijación, estas secciones cerebrales, se analizaron mediante un escáner de lecho plano. El área del infarto, se determinó mediante procesamiento J de imágenes (procesador de imágenes NIH, versión 1.59), y el volumen total de infarto, se calculó mediante:

Fórmula matemática 3

Volumen de infarto (mm³) = volumen de infarto (mm²) x espesor de la rodaja (2 mm)

El análisis estadístico de reducción del volumen del infarto, se llevó a cabo mediante el test de ensayo de Mann Whitney (*:p<0,05, **:p<0,01). El resultado del test de ensayo, se muestra en la Tabla 7 y la Figura 2.

Tabla 7

Grupo	Número de ratones	Dosis (mg/Kg)	Volumen del infarto (mm ³)	Porcentaje de reducción del infarto (%)	p
1	10	- (grupo de control)	263,23	-	-
2	10	10	252,38	4	0,65
3	12	20	124,68	53	0,003**
4	11	30	162,88	38	0,024**

Tal y como se muestra en la Tabla 7 y la Figura 2, en comparación con el grupo de control, el grupo administrado con el compuesto de la presente invención, a 10 mg/kg, no exhibía una reducción significativa del área del infarto, a unos porcentajes del 53% y del 38%, respectivamente, cuando se comparaba con el grupo de control.

Correspondientemente en concordancia, los derivados tricíclicos en concordancia con la presente invención, muestran una actividad inhibitoria superior, en la Poli(ADP-ribosa)polimerasa, de una forma particular, una actividad inhibitoria superior de la PARP-1, cuando se comparan con DPQ, como inhibidor convencional de la Poli(ADP-ribosa)polimerasa, éstos incrementan el efecto de la temozolomida ó del SN-38 en la inhibición del crecimiento celular en el cáncer, y exhiben un efecto de prevención en la isquemia focal de los ratones blancos, mediante la utilización de la oclusión de la arteria cerebral media (MCAO) y, así, de este modo, éstos pueden utilizarse de una forma efectiva, para la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas mediante la sobreactivación de la PARP, incluyendo, de una forma particular, al dolor neuropático, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares, la neuropatía diabética, las enfermedad inflamatoria, la osteoporosis, y el cáncer.

Mientras tanto, los derivados tricíclicos en concordancia con la presente invención, pueden formularse en una variedad de formas, dependiendo de los propósitos. Correspondientemente en concordancia, el concepto de la presente invención, no se limita a los pocos ejemplos de formulaciones que contienen los derivados como componentes efectivos, los cuales se han dado a conocer aquí, en este documento.

Formulación ejemplar 1: Preparación de medicina farmacéutica

1.- Formulación de tabletas

Compuesto de la fórmula química 1	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Esterato magnésico	2 mg

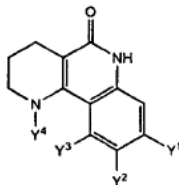
Los componentes anteriormente mencionados, arriba, se mezclaron, los unos con los otros y, la tableta, se fabricó mediante la utilización de compresión, en concordancia con el procedimiento convencional para la fabricación de tabletas.

2.- Formulación de cápsulas

Compuesto de la fórmula química 1	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Esterato magnésico	2 mg

Los componentes anteriormente mencionados, arriba, se mezclaron y, la cápsula, se fabricó procediendo a cargar la mezcla, en cápsulas de gelatina, en concordancia con los procedimientos convencionales para la fabricación de cápsulas.

Fórmula química 1



Y⁴, es H ó alquilo C₁~C₁₀ de cadena lineal o ramificada.

Chemical structures of various heterocyclic groups (R⁵):

- Piperidine ring with an N-R⁵ substituent.
- Piperidine ring with an R⁵ substituent.
- 1,4-diazepane ring with an N-R⁵ substituent.
- 1,3,5-trisubstituted benzene ring with an R⁵ substituent.
- Morpholine ring with R⁵ and R⁶ substituents.
- 1,3-diazepane ring with R⁵ and R⁶ substituents.
- Pyrrolidine ring.
- Imidazole ring.
- 2,5-dihydro-1H-pyrrole ring.
- 2,6-dihydro-1H-pyridine ring.
- 2,6-dihydro-1H-pyridine ring with an N-OR⁵ substituent.
- 2,5-dihydro-1H-pyrrole ring.
- Imidazole ring.
- Benzene ring.
- Cyclopentane ring.
- Tetrahydropyran ring.
- Thiophane ring.
- 2,5-dihydro-1H-pyrrolidin-2-one ring with a substituent at the 4-position.

R⁵ es H, alquilo C₁~C₅ de cadena lineal o ramificada, fenilo ó morfolino,

R^6 es H ó alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada;
 R^7 es $-NR^8R^9$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{OR}^1$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, F, Cl ó Z;
 R^8 y R^9 son, de una forma independiente, H ó alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada;
 n^1 a n^4 son números enteros de 0 a 10, respectivamente;
 Y^3 es H, hidroxi, alcoxi $C_1\sim C_5$ ó $(\text{CH}_2)n^3-\text{OR}^1$;
 Y^4 es H ó alquilo $C_1\sim C_5$ de cadena lineal o ramificada; y
 en donde Y^1 , Y^2 e Y^3 , no son H al mismo tiempo.

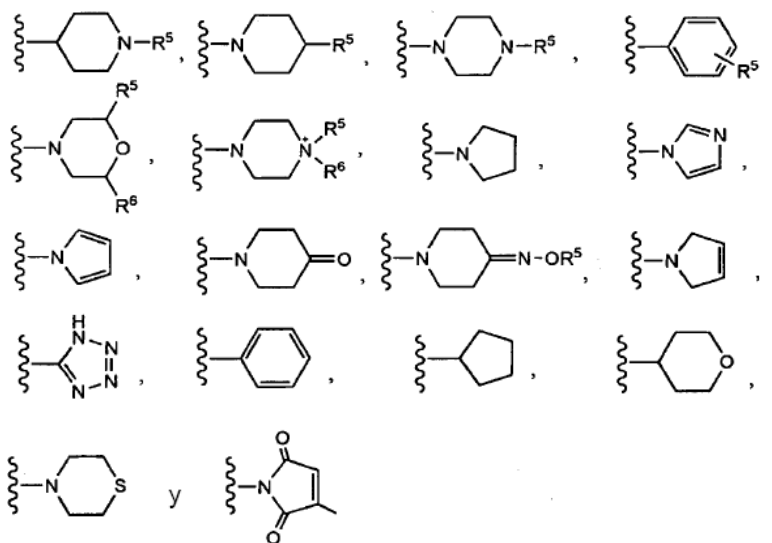
3.- El derivado tricíclico o sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con la reivindicación 1, en donde,

Y^1 e Y^2 son, de una forma independiente, H, metilo, etilo, hidroxi, metoxi, etoxi, $-\text{COOR}^1$, $-\text{NR}^2R^3$ ó $-\text{A-B}$;

en donde A, es $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ ó $-\text{CONH}-$;

B, es $-(\text{CH}_2)n_1\text{Z}$, $-(\text{CH}_2)n_2-\text{NR}^2R^3$ ó $-(\text{CH}_2)n_3-\text{OR}^1-$;

Z, es una base seleccionada de entre el grupo consistente en la fórmulas estructurales que se facilitan abajo, a continuación;



R^1 , es H, metilo, etilo ó isopropilo;

R^2 y R^3 son, de una forma independiente, H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert.-butilo ó $-(\text{CH}_2)n_4R^7$;

R^5 , es H, metilo, etilo, propilo, fenilo ó morfolino;

R^6 , es H, metilo ó etilo;

R^7 , es $-NR^8R^9$, $-\text{COOR}^1$, $-\text{OR}^1$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, F, Cl ó Z;

R^8 y R^9 son, de una forma independiente, H ó metilo;

n_1 a n_4 son, respectivamente, números enteros de 0 a 5;

Y_3 , es H, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi ó metoxietoxi;

Y^4 , es H, metilo, etilo ó propilo; y

en donde Y^1 , Y^2 e Y^3 , no son H al mismo tiempo.

4.- El derivado tricíclico representado por la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con la reivindicación 1, seleccionadas de entre el grupo consistente en

- 1) 8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona
- 2) 10-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 3) 9-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 4) 9-Metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 5) Etil-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin- 9- carboxilate;
- 6) 9-Metoxi-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 7) 9-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 8) 1- Etil- 9- metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 9) 1-Metil-9-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 10) 9-(1-Propilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 11) 9- (1- Metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 12) 1-Metil-9-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 13) 1-Metil-9-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 14) 5-Oxo-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida;
- 15) 9-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;

- 17) 9-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 18) 9-(2-Metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 19) 9-[2-(Piperazin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 20) 9-Etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 5 21) 9-[3-(Piperidin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 22) 9-(2-Aminoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 23) 9-[2-(4-Fenilpiperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 24) 9-(2-Hidroxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 25) 9-Penetoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 10 26) 9-[2-(Dietilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 27) 9-(2-Morfolinoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 28) 1,1-Dietil-4-[2-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-iloxi) etil] piperazin-1-io;
- 29) 9-[4-(Piperidin-1-il)butoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 30) 1-Metil-9-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 15 31) 9-[2-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 32) 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 33) 9-[3-(Dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 34) 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida;
- 35) 8-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 20 36) 8-[3-(Dimetilamino)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 37) 8-(Dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 38) 8-[1-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 39) 8-[1-(Metilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 40) 8-Etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 25 41) 8-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 42) 8-[(Dietilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 43) 8-[(Etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 44) 8-(Pirolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 45) 8-[(Isopropilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 30 46) 8-[(Propilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 47) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 48) 8-(Piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 49) 8-(Morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 50) 9-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 35 51) 8-[(Bencil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 52) 8-[(Metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 53) 8-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 54) 8-[(2-(Dimetilaminoetil)(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 55) 8-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 40 56) 8-[(Metil(propil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 57) Etil-3-{metil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil]amino}propanoato;
- 58) Ácido 3-{metil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil]amino}propanoico;
- 59) 8-[(Isopropil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 60) 8-[(2-Metoxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 45 61) Etil-3-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]propanoato;
- 62) 8-[(2,2,2-Trifluoroetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 63) 2-[(5-Oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]acetonitrilo;
- 64) 8-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 65) 8-[(1H-Pirrol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 50 66) 8-[(Dimetilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 67) 1-Metil-8-(pirolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 68) 8-[(Dietilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 69) 1-Metil-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 70) 1-Metil-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 55 71) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 72) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 73) 10-Metoxi-8-[(metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 74) 10-Metoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 75) 8-[(Etilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 60 76) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 77) 10-Metoxi-8-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 78) 10-Metoxi-8-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 79) 8-[(4-(Hidroxiimino)piperidin-1-il)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 80) 10-Metoxi-8-[(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 65 81) 10-Metoxi-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;

- 82) 8-[(2,5-Dehidro-1H-pirrol-1-il)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 83) 8-[(2-Isopropoxietil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 84) 10-Metoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 85) 8-[(2-Cloroetil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 5 86) 8-[(Dietilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 87) 8-[(tert.-Butilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 88) 8-[(Isopropilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 89) 8-[(Ciclopentilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 90) 8-[(2, 6- Dimetilmorfolino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 10 91) N-[(10-metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil]N,N-dimetilciclopentano-aminio cloruro;
- 92) 8-[(Ciclopentil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 93) 8-[(Isopropil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 94) 8-[(2-Fluoroetil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 95) 8-[(1H-Tetrazol-5-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 15 96) 10-Metoxi-8-[(morfolinoamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 97) 10-Metoxi-8-[(metil(morfolino)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 98) (E)-10-Metoxi-8-[(morfolinoimino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 99) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 100) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 20 101) 10-Etoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 102) 10-Etoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 103) 10-Etoxi-8-[(metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 104) 10-Etoxi-8-[(etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 105) 8-(Hidroximetil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 25 106) 10-metoxi-8-(tiomorfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 107) 10-metoxi- 8-[(2-morfolinoetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 108) 10-Metoxi-8-[(4-morfolinopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 109) 8-(Aminometil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 110) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 30 111) 8-(Morfolinometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 112) 8-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 113) 8-(Aminometil)-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 114) 8-(Aminometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 115) 10-metoxi-8-[(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 35 116) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 117) 10-(2-Metoxietoxi)-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 118) 1-[(10-Metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin- 8-il)metilamino]-1H-pirrol-2,5- diona;
- 119) 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 120) 10-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 40 121) 9-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 122) 9-Metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 123) Etil-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxilato clorhidrato;
- 124) 9-Metoxi-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 126) 9-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 45 127) 1-Etil-9-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 128) 1-Metil-9-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 129) 9-(1-Propilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 130) 9-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 131) 1-metil-9-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 50 132) 1-metil-9-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 133) 5-Oxo-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida diclorhidrato;
- 134) 9-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 135) 9-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 136) 9-(2-Metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 55 137) 9-[2-(Piperazin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclorhidrato;
- 138) 9-Etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 139) 9-[3-(Piperidin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 140) 9-(2-Aminoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 141) 9-[2-(4-Fenilpiperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 60 142) 9-(2-Hidroxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 143) 9-Penetoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 144) 9-[2-(Dietilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 145) 9-(2-Morfolinoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 146) 1,1-Dietil-4-[2-(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-9-iloxi)etil]piperazin-1-io diclorhidrato;
- 65 147) 9-[4-(Piperidin-1-il) butoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;

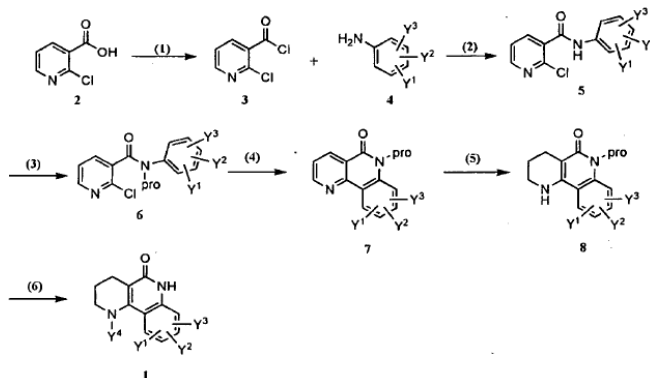
- 148) 1-Metil-9-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 149) 9-[2-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 150) 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 151) 9-[3-(Dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 5 152) 8-[2-(Dimetilamino)etoxi]-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-9-carboxamida diclorhidrato;
- 153) 8-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 154) 8-[3-(Dimetilamino)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 155) 8-(Dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 156) 8-[1-(Dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 10 157) 8-[1-(Metilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 158) 8-Etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 159) 8-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 160) 8-[(Dietilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 161) 8-[(Etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 15 162) 8-[(Pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 163) 8-[(Isopropilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 164) 8-[(Propilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 165) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 166) 8-(Piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 20 167) 8-(Morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 168) 9-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 169) 8-[(Bencil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 170) 8-[(Metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 171) 8-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 25 172) 8-[(2-(Dimetilaminoetil)(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclorhidrato;
- 173) 8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclorhidrato;
- 174) 8-[(Metil(propil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 175) Etil-3-{metil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil] amino}propanoato diclorhidrato;
- 176) Ácido 3-{Metil[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil] amino}propanoico diclorhidrato;
- 30 177) 8-[(Isopropil(metil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 178) 8-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 179) Etil-3-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro benzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]propanoato diclorhidrato;
- 180) 8-[(2,2,2-Trifluoroetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 181) 2-[(5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]acetonitrilo diclorhidrato;
- 35 182) 8-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 183) 8-[(1H-Pirrol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
- 184) 8-[(Dimetilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 185) 1-Metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 186) 8-[(Dietilamino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 40 187) 1-Metil-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 188) 1-Metil-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 189) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 190) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 191) 10-Metoxi-8-[(metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 45 192) 10-Metoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 193) 8-[(Etilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 194) 8-[(Etil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona;
- 195) 10-Metoxi-8-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 196) 10-Metoxi-8-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 50 197) 8-[(4-(Hidroxiimino)piperidin-1-il)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)ona triclorhidrato;
- 198) 10-Metoxi-8-[(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)ona triclorhidrato;
- 199) 10-Metoxi-8-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 200) 8-[(2,5-Dehidro-1H-pirrol-1-il)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 201) 8-[(2-Isopropoxietil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)ona diclorhidrato;
- 55 202) 10-Metoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 203) 8-[(2-Cloroetil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 204) 8-[(Dietilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 205) 8-[(tert.-Butilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 206) 8-[(Isopropilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 60 207) 8-[(Ciclopentilamino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 208) 8-[(2,6-Dimetilmorfolino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 209) N-[(10-metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-Hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metil]-N,N-dimetilciclopentanoaminio cloruro clorhidrato;
- 210) 8-[(Ciclopentil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
- 65 211) 8-[(Isopropil(metil)amino)metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;

212) 8-[(2-Fluoroetil)(metil)amino]metil]-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 213) 8-[(1H-Tetrazol-5-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
 214) 10-Metoxi-8-[(morfolinoamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclорhidrato;
 215) 10-Metoxi-8-[(metil(morfolino)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclорhidrato;
 5 216) (E)-10-Metoxi-8-[(morfolinoimino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclорhidrato;
 217) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 218) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 219) 10-Etoxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 220) 10-Etoxi-8-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 10 221) 10-Etoxi-8-[(metilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 222) 10-Etoxi-8-[(etilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 223) 8-(Hidroximetil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona clorhidrato;
 224) 10-Metoxi-8-(tiomorfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 225) 10-Metoxi-8-[(2-morfolinoetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclорhidrato;
 15 226) 10-Metoxi-8-[(4-morfolinopiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona triclорhidrato;
 227) 8-(Aminometil)-10-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 228) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 229) 8-(Morfolinometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 230) 8-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 20 231) 8-(Aminometil)-10-etoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 232) 8-(Aminometil)-10-propoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 233) 10-Metoxi-8-[(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona
 diclorhidrato;
 234) 8-[(Dimetilamino)metil]-10-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato;
 25 235) 10-(2-Metoxietoxi)-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(6H)-ona diclorhidrato; y
 236) 1-[(10-Metoxi-5-oxo-1,2,3,4,5,6-Hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridin-8-il)metilamino]-1H-pirrol-2,5-diona
 diclorhidrato.

5.- Un procedimiento para preparar el derivado tricíclico representado mediante la fórmula química 1, ó sales de éste
 30 farmacéuticamente aceptables, en concordancia con la reivindicación 1, representándose, el procedimiento, mediante la fórmula de reacción 1, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

1) convertir el ácido carboxílico del ácido 2-cloronicotínico representado mediante la fórmula química 2, en cloruro de
 ácido carboxílico, expresado mediante la fórmula química 3 (etapa 1); 2) preparar el compuesto de la fórmula
 35 química 5, mediante reacción de amidación del cloruro de ácido carboxílico de la fórmula química 3, preparado en la etapa 1, con anilina de la fórmula química 4, sustituida en la posición meta y / o para (etapa 2);
 3) introducir el grupo de protección en el compuesto de la fórmula química 5, preparada en la etapa 2, para obtener el compuesto N-protégido de la fórmula química 6 (etapa 3);
 4) preparar el compuesto de la fórmula química 7, mediante ciclación del compuesto de la fórmula química 6,
 40 preparado en la etapa 3, mediante un catalizador metálico (etapa 4);
 5) preparar el compuesto de la fórmula química 8, mediante la reducción de anillo aromático del compuesto de la fórmula química 7, preparado en la etapa 4, mediante hidrógeno -catalizador de paladio (Pd), o mediante reducción del anillo aromático del compuesto de la fórmula química 7, preparado en la etapa 4, mediante hidrógeno -
 45 catalizador de paladio (Pd) y, a continuación, mediante la reacción del compuesto de alquilo ó haluro de alquilo, y una base (etapa 5); y
 6) desproteger el compuesto de la fórmula química 8, preparado en la etapa 5, para obtener el compuesto tricíclico de la fórmula 1 (etapa 6),

Fórmula de reacción 1

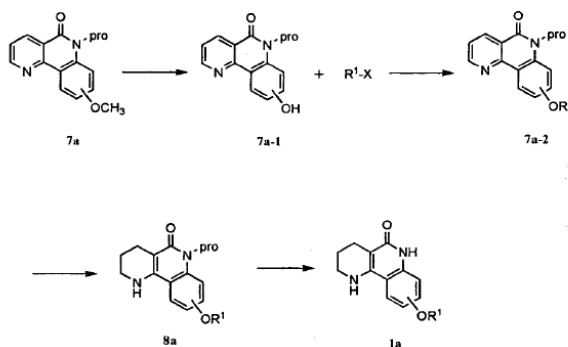


en donde, Y³ a Y⁴, son tal y como éstas se han definido en la fórmula 1 y, "pro", representa un grupo de protección tal como un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo benciloximetilo.

6.- Un procedimiento para preparar el derivado tricíclico representado mediante la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con la reivindicación 1, representándose, el procedimiento, mediante la fórmula de reacción 2, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

- 1) desmetilar el compuesto (7a), con tribromuro de boro, para obtener el compuesto hidroxilo (7a-1)(etapa 1);
- 2) hacer reaccionar el compuesto hidroxilo (7a-1) preparado en la etapa 1, con un compuesto de haluro de alquilo, en presencia de una base y una cantidad catalítica de yoduro sódico, para obtener el compuesto alcoxi (7a-2)(etapa 2);
- 3) preparar la piperidin-lactama (8a), mediante la reducción del anillo aromático del compuesto piridin-lactama (7a-2), preparado en la etapa 2, en presencia de gas hidrógeno y de un catalizador de paladio (Pd) (etapa 3); y
- 4) desproteger el compuesto (8a) preparado en la etapa 3, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1a)(etapa 4).

Fórmula de reacción 2

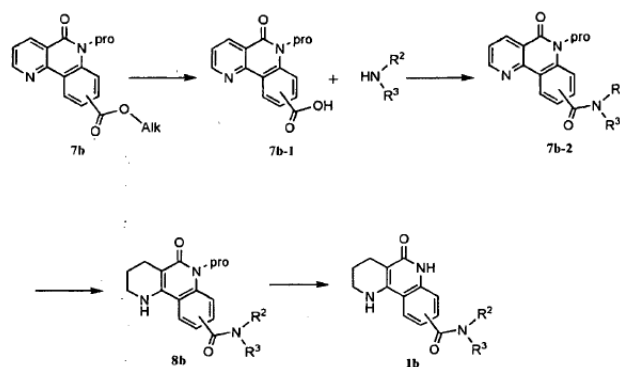


en donde, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R^1 es tal y como se define en la fórmula química 1, X significa un grupo saliente, que incluye a halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, ó un grupo trifluorometanosulfonilo, y la fórmula química 1a, se encuentra incluida en la fórmula química 1 del punto 1.

7.- Un procedimiento para preparar el derivado tricíclico representado mediante la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con la reivindicación 1, representándose, el procedimiento, mediante la fórmula de reacción 3, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

- 1) hidrolizar el compuesto (7b), mediante la lenta adición de una solución acuosa de hidróxido potásico o de hidróxido sódico, mediante procedimiento de goteo, al compuesto (7b), con objeto de obtener el compuesto de ácido carboxílico (7b-1)(etapa 1);
- 2) imidación del compuesto de ácido carboxílico (7b-1) preparado en la etapa 1, con aminas, mediante la utilización de un agente de acoplamiento, para obtener el compuesto de la fórmula química (7b-2) (etapa 2);
- 3) preparar la piperidin-lactama (8b), mediante la reducción del anillo aromático del compuesto piridin-lactama (7b-2), preparado en la etapa 2, en presencia de gas hidrógeno y de un catalizador de paladio (Pd) (etapa 3); y
- 4) desproteger el compuesto (8b) preparado en la etapa 3, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1b)(etapa 4).

Fórmula de reacción 3

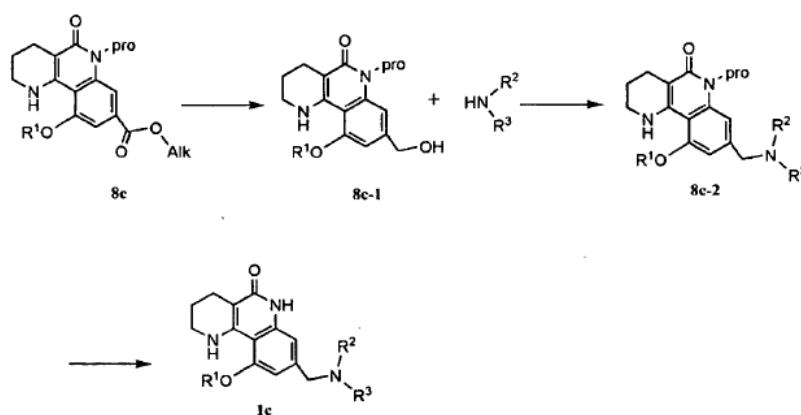


en donde, "alk", representa un grupo alquilo C₁-C₁₀, de cadena lineal o de cadena ramificada, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R² y R³ son tal y como éstas se definen en la fórmula química 1, y la fórmula química 1b, se encuentra incluida en la fórmula química 1 del punto 1.

8.- Un procedimiento para preparar el derivado tricíclico representado mediante la fórmula química 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con la reivindicación 1, representándose, el procedimiento, mediante la fórmula de reacción 4, que se facilita abajo, a continuación, y que comprende las etapas de:

- 1) reducir el compuesto de lactama (8c), en el correspondiente alcohol (8c-1), mediante la utilización de un agente reductor (etapa 1);
- 2) preparar el compuesto de diamino-lactama (8c-2), mediante halogenación y aminación del compuesto de alcohol (8c-1), preparado en la etapa 1 (etapa 2); y
- 3) desproteger el compuesto (8c-2) preparado en la etapa 2, bajo condición ácida, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula química (1c)(etapa 3).

Fórmula de reacción 4



en donde, "alk", representa un grupo alquilo C₁-C₁₀, de cadena lineal o de cadena ramificada, "pro", representa un grupo metoximetilo (MOM), un grupo bencilo ó un grupo para-metoxibencilo (PMB), R¹ a R³ son tal y como éstas se definen en la fórmula química 1, y la fórmula química 1c, se encuentra incluida en la fórmula química 1 del punto 1.

9. Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con una de las reivindicaciones 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de una enfermedad derivada de la sobreexpresión de PARP, la cual se selecciona entre el grupo consistente en: el dolor neuropático, la epilepsia, la apoplejía, la enfermedad de alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, el dolor crónico y el dolor agudo, la isquemia, el daño neuronal después de hipoxia, la lesión externa y el daño neuronal.

10. Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con una de las reivindicaciones 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de una enfermedad derivada de la sobreexpresión de PARP, la cual se selecciona entre el grupo consistente en: la aterosclerosis, la hiperlipidemia, el daño del tejido cardíaco, la enfermedad de las arterias coronarias, el infarto de miocardio, la angina de pecho y el shock cardiogénico.

11.- Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con una de las reivindicaciones 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de una enfermedad derivada de la sobreexpresión de PARP, la cual se selecciona entre el grupo consistente en: la neuropatía diabética, la osteoartritis, y la osteoporosis.

12.- Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con una de las reivindicaciones 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de una neuropatía diabética derivada de la sobreexpresión de PARP.

13. Una composición que comprende el derivado tricíclico representado mediante la fórmula 1, ó sales de éste farmacéuticamente aceptables, en concordancia con una de las reivindicaciones 1 a 4, como ingrediente efectivo para su uso en la prevención o en el tratamiento de un cáncer, derivado de la sobreexpresión de PARP.

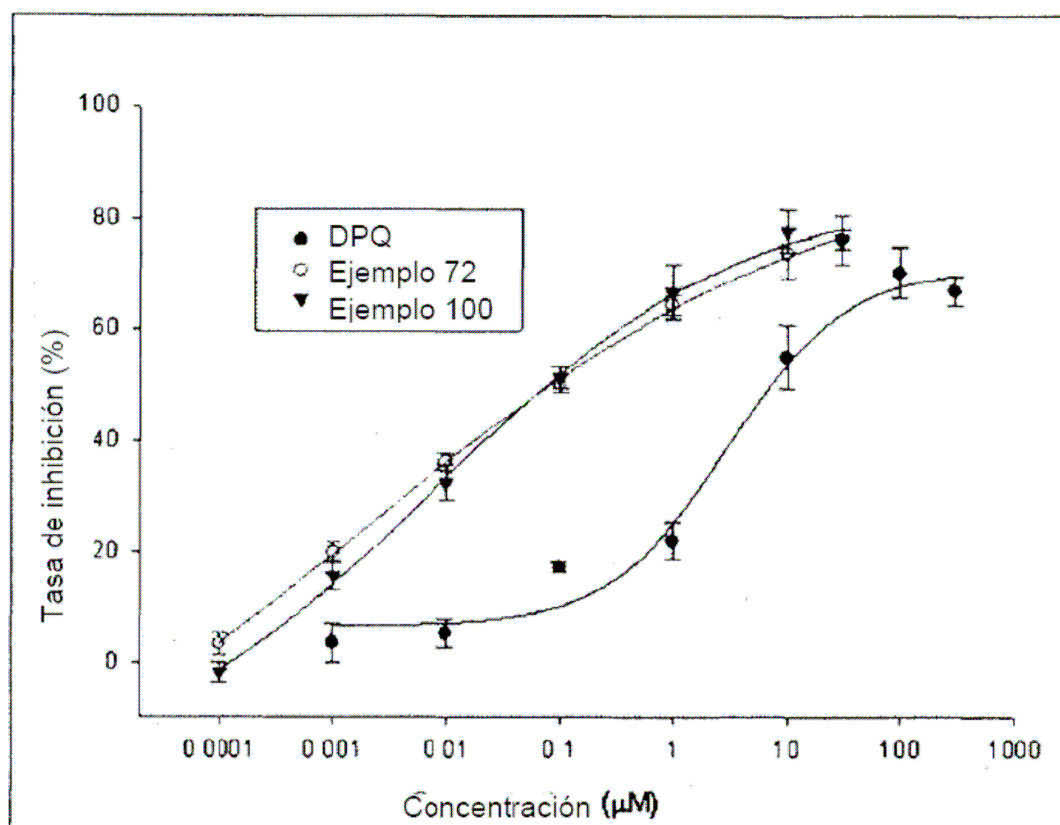
Figura 1

Figura 2

