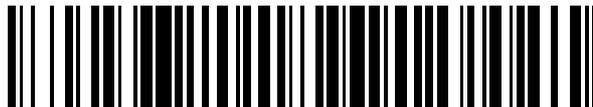


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 441**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2011 E 11700994 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2539336**

54 Título: **Hetarilaminonaftiridinas**

30 Prioridad:

22.02.2010 EP 10001758

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

10.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JONCZYK, ALFRED;
DORSCH, DIETER;
ZENKE, FRANK y
AMENDT, CHRISTIANE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 528 441 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

Hetarilaminonaftiridinas

5 La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como las quinasas, desempeñan una función, especialmente a inhibidores de receptores quinasa de TGF-beta. También son objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y el uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas.

10 Se conocen muchas clases de proteínas a las que se une el ATP y que utilizan su energía para realizar cambios conformacionales, fosforilar sustratos e iniciar cascadas de señalización, como quinasas, fosfatasa, chaperonas o isomerasas. Con herramientas y técnicas específicas se pueden enriquecer proteínas de unión a ATP.

15 En una lista parcial de la gran familia de proteína quinasas, dividida en subfamilias de tirosina quinasas y serina treonina quinasas, se incluyen cAbl, Akt, ALK, ALK1 y los miembros de su familia como ALK1 y ALK5, Axl, Aurora A y B, Btk, Dyrk2, EGFR, Erk, receptores de efrina como EphA2, FAK, receptores de FGF como FGFR3, receptor de insulina IR y receptor del factor de crecimiento insulínico IGF1R, IKK2, Jak2, JNK3, cKit, LimK, receptores 1, 2 y 3 de VEGF, Mek1, Met, P70s6K, PDGFR, PDK1, PI3K, Plk1, PKD1, bRaf, RSK1, Src y los miembros de su familia, TAK1, Trk A, B, C y Zap70. Las diferentes quinasas se pueden describir con varios sinónimos bien conocidos por los expertos en la materia y accesibles en bases de datos como Kinweb en las que se encuentran informes de genes y proteínas con nombres, clasificación, notación génica, secuencia y estructura génica alternativos, así como enlaces a la información de la estructura 3D del banco de datos de proteínas. De forma similar, el servidor de proteómica proporcionará acceso a mucha información y herramientas de análisis y predicción para genes y proteínas, incluidas las quinasas.

20 Como parte mecanicista de los rasgos característicos del cáncer, las Ser/Thr quinasas y los receptores tirosina quinasas (RTK) son enzimas fosforilantes esenciales en la señalización celular. El ciclo celular, la supervivencia, la proliferación y la muerte de las células son procesos celulares regulados por la señalización celular que permiten a los tejidos crecer, regenerarse y conseguir la homeostasis, o remitir. Algunas quinasas, por tanto, son excelentes dianas para terapia en mamíferos.

25 Entre las diferentes familias de quinasas que forman parte del quinoma humano, el receptor tirosina quinasa KDR, también conocido como receptor 2 de VEGF, puede estimular la supervivencia y proliferación endotelial cuando se une a su ligando extracelular VEGF. La unión del ligando puede desencadenar episodios de fosforilación intracelular, una cascada de señalización y finalmente la proliferación. Con varias terapias se ha intentado la inhibición de esta señalización mediada por KDR.

30 Otras quinasas y ligandos importantes para la función de las células endoteliales son la quinasa TIE2 y las angiopoyetinas, el receptor de PDGF y el PDGF además del PIGF. El receptor quinasa de efrina y las efrinas, especialmente EphB4 y la efrina B2. Además, el ligando de TGFβ y sus receptores TGFβR, es decir, Alk1/Alk5, tienen una función importante en el mantenimiento de la integridad vascular. A través de la unión al receptor de TGFβ de tipo II, el TGFβ puede activar dos tipos distintos de receptores de tipo I en las células endoteliales, esto es, la ALK1 restringida a células endoteliales (CE) y ALK5 de expresión más amplia, con efectos opuestos sobre el comportamiento de las CE. ALK1 estimula la proliferación y la migración de las CE a través de los factores de transcripción Smad 1/5; Alk5 inhibe estas funciones a través de los factores de transcripción Smad 2/3. Un ejemplo de inhibidor de la quinasa Alk5 que facilita la proliferación y la formación de láminas de CE es SB-431542. La inhibición de la unión al ligando podría ser una estrategia adicional para modular la señalización del receptor de TGFβ también en la angiogénesis. Esto se demostró con dos péptidos y también se describió para el receptor de TGFβ soluble sTβR-Fc. El uso de anticuerpos anti-TGFβ, e incluso de un bloqueante de TGFβ, podrían ser otra estrategia para inhibir la señalización mediada por TGFβ.

45 Las proteínas TGFβ comprenden una familia de proteínas dimericas conservadas con un peso molecular de ~25 kDa que se expresan de forma ubicua y se secretan en una forma inactiva. La proteólisis local en respuesta a los estímulos apropiados da lugar a ligandos TGFβ activos. La señalización mediada por TGFβ está implicada en numerosas afecciones y enfermedades, como el cáncer, trastornos cardiovasculares, óseos, del SNC, del SNP, inflamatorios y neurodegenerativos.

50 En las células epiteliales, el TGFβ inhibe la proliferación celular. La transición de células epiteliales normales a células de carcinoma va acompañada por la regulación por disminución de la respuesta a TGFβ de inhibición del crecimiento, lo que permite que las células escapen a las actividades supresoras tumorales autocrinas de la señalización mediada por TGFβ. La mayor producción de TGFβ por las células del carcinoma contribuye al comportamiento invasivo y metastásico de las células cancerosas. El TGFβ puede inducir una transición endotelio-

mesenquimal (TEM) que permite a las células hacerse invasivas y con capacidad de migración. Además, la mayor producción de TGF β ejerce efectos sobre el estroma y las células inmunes para proporcionar un microentorno favorable para la progresión del cáncer. Las proteínas TGF β mandan señales a través de los receptores quinasas T β R-I/II y sus sustratos Smad, pero también pueden enviar señales independientes de las proteínas Smad, como MAP quinasas ERK, quinasa PI3, GTPasas de tipo Rho, proteína fosfatasa 2A y Par6. Las quinasas T β R de tipo I activadas favorecen la supervivencia de las células y pueden acelerar la progresión de células patológicas.

Los receptores de TGF β de tipo I y II (T β R I, T β R II) son serina/treonina quinasas intracelulares con un único dominio transmembrana que presentan receptores de unión al ligando extracelular (TGF β). La señalización intracelular se lleva a cabo a través de la autofosforilación, transfosforilación y fosforilación de sustratos que conduce a la modulación de la expresión del gen diana. La clonación y la organización genómica de las proteínas T β R son bien conocidas. Las secuencias de T β R están depositadas en www.uniprot.org como TGFR1_human con el número de acceso P36897 y como TGF β R2_human con el número de acceso P37173. A nivel de proteína se ha descrito que el T β R de tipo I contiene una región rica en Gly y Ser (dominio GS) que precede al dominio receptor quinasa. El T β R II, en su estado autofosforilado, es una quinasa constitutivamente activa que se une al receptor de tipo I y los fosforila en su dominio GS.

El receptor T β R, un complejo tetramérico (activado) de dos unidades T β R I y dos unidades T β R II unido al ligando TGF β , es capaz de fosforilar las proteínas Smad (Smad 2 y Smad 3) en sus motivos C-terminales SSXS como sustratos que a su vez se unen a/por Smad 4 para ser translocadas al núcleo celular, donde modulan los genes sensibles a TGF β . Se conocen los diferentes dominios que regulan la formación de complejos homoméricos o heteroméricos entre los T β R de tipo I y de tipo II. Las mutaciones en el dominio GS de T β R I pueden ser de activación constitutiva. Se encontró que las mutaciones K232R para el T β R de tipo I y K277R para el tipo II eran mutaciones de inactivación de quinasa. Las mutaciones de inactivación o atenuación en los genes de T β R de tipo I y de tipo II se encuentran en diversos cánceres. Además, la señalización de los T β R se regula mediante mecanismos de fosforilación y desfosforilación, ubiquitinilación y sumoilación, así como por endocitosis y mediante la liberación de ectodominios mediada por TACE de los receptores TACE de tipo I, pero no de los de tipo II, también conocida como ADAM-17, lo que media en la liberación de citoquinas, receptores de factores de crecimiento y proteínas de adhesión que tienen una alta expresión en cánceres.

Se ha descrito la estructura cocrystalina mediante rayos X del T β R I y FKBP12 y se ha discutido el proceso de activación de quinasas. De momento se pueden encontrar varias estructuras cristalinas en la base de datos PDB: 1B6C, 1IAS, 1PY5, 1RW8, 1VJY, 2PJY y un modelo 1TBI. Para T β R II solo se han hecho públicos los estudios de rayos X del dominio de unión al ligando extracelular: 1KTZ, 1M9Z y 1PLO (RMN), pero de ninguno de los dominios quinasa.

En la transducción de la señal de TGF β están implicadas las proteínas Smad, los únicos sustratos de los receptores quinasas T β R de tipo I. El genoma humano codifica ocho proteínas Smad de tres familias (R-, Co- e I-Smad), que se expresan de forma ubicua durante el desarrollo y en tejido adulto. Las proteínas Smad no solo son fosforiladas por los receptores quinasas TGF β de tipo I, sino que además son reguladas mediante oligomerización, ubiquitinilación y degradación, y translocación nucleoplasmática.

Se sabe que la liberación de VEGF se regula mediante ALK1 y ALK5, mientras que TGF β potencia la expresión de VEGF y BMP-9 la suprime.

Los estudios con isoformas truncadas de ALK4 sugieren la implicación de esta quinasa de tipo I en el crecimiento y el desarrollo de tumores de la pituitaria, mediante una inhibición negativa dominante de la señalización de la activina. Los estudios de la ventana espaciotemporal de la función de ALK4 en el desarrollo embrionario, regulación de la inducción del mesodermo, formación de la línea primitiva, gastrulación, formación del eje primitivo y determinación del eje izquierdo-derecho continúan sin aclarar el papel de ALK4 en adultos. En un cribado a gran escala de candidatos humanos se encontró que los alelos ALK2 negativos dominantes se asocian con cardiopatía congénita, como el desarrollo inapropiado del tabique auriculoventricular.

ALK1 se une a T β R-II y a endogлина/CD105/T β R-III y fosforila SMAD-1 y 5. Se ha demostrado el papel de la endogлина, especialmente en la modulación diferencial de la señalización de TGF β por medio de dos variantes, L- y S-endogлина. ALK1 actúa en la remodelación vascular y, junto con ALK5, en el equilibrio del estado de activación del endotelio en tejido inflamado, en heridas y en tumores. ALK1 se expresa en pulmón, placenta y otros tejidos muy vascularizados, y se encuentra selectivamente en CE. Asimismo, se ha detectado ALK1 en las neuronas.

La pérdida de expresión de T β R de tipo II se correlaciona con un grado tumoral alto en carcinoma de mama humano, lo que indica su contribución a la progresión del cáncer de mama. El crecimiento tumoral se puede caracterizar por el crecimiento celular desregulado, es decir, autónomo debido a la alteración de la señalización de RTK por mutaciones u otras alteraciones genéticas. De los 32 000 genes codificadores humanos que están

implicados en la transducción de señales, más de 520 proteína quinasas y 130 proteína fosfatasa ejercen un control fuerte y reversible sobre la fosforilación de proteínas. Se encuentra selectividad por la fosforilación de tirosina y serina/treonina. Se conocen más de 90 genes de proteína tirosina quinasas (PTK) en el genoma humano, más de 50 codifican receptores proteína tirosina quinasas (RPTK) transmembrana distribuidas en 20 subfamilias y 32 codifican PTK no receptores, citoplasmáticas distribuidas en 10 subfamilias. Por ejemplo, Trk A tiene una función importante en los carcinomas de tiroides y en neuroblastomas, EphB2 y B4 se sobreexpresan en carcinomas y Axl y Lck se sobreexpresan en la leucemia.

Se hizo una revisión de los inhibidores de TGF β para el tratamiento del cáncer. Existen indicaciones y patologías adicionales, dirigidas de forma indirecta al cáncer, curación de heridas e inflamación a través de la antiangiogénesis, formación, estabilización, mantenimiento y regresión de vasos sanguíneos.

La angiogénesis, que es el desarrollo de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes, es crítica en el desarrollo vascular durante la embriogénesis, organogénesis y curación de heridas. Además de esos procesos fisiológicos, la angiogénesis es importante para el crecimiento tumoral, metástasis e inflamación, dando lugar a enfermedades como tumores de mama, cuello uterino, endometrio, ovario, pulmón, bronquios, hígado, riñón, piel, cavidad bucal y faringe, próstata, páncreas, vejiga, células sanguíneas, colon, recto, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cuyos ejemplos pueden ser cáncer de mama, cáncer colorrectal, gliomas, linfomas, etc., y a enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y psoriasis, o enfermedades oculares, como degeneración macular y retinopatía diabética. Recientemente se han discutido los mecanismos moleculares de la formación de vasos sanguíneos y el cambio angiogénico en la oncogénesis. El patrón vascular está regulado por receptores tirosina quinasas Eph y por ligandos de efrina, por ejemplo, la señalización mediada por efrina-B2 a través de Eph B4 y Eph B1. EphB4 controla la morfogénesis vascular durante la angiogénesis posnatal. La maduración de la vasculatura en desarrollo, formada por angiogénesis o vasculogénesis, requiere células parietales (pericitos, células de músculo liso), generación de matriz extracelular y especialización de la pared vascular para soporte y regulación estructural de la función de los vasos. En la regulación de estos procesos y en la interacción entre las células endoteliales y sus células parietales intervienen varias parejas ligando quinasas, como VEGF/VEGFR1, VEGFR2, Efrina B2/EphB4, PDGFR/PDGFR β , angiopoyetinas/TIE2, TGF β /TGF β R-ALK1/ALK5. El ensamblaje, formación de capilares, germinación, estabilización y desestabilización, e incluso regresión, de los vasos están regulados por una función de equilibrio de estas quinasas y ligandos. La linfangiogénesis se regula a través del receptor 3 de VEGF y sus ligandos VEGF C y D, así como de TIE2 y sus ligandos, las angiopoyetinas 1 y 2. La inhibición de la señalización de VEGFR3 y/o TIE2 y por tanto, la inhibición de la formación de vasos linfáticos pueden ser un medio de detener la metástasis de células tumorales. El conjunto de la información sobre la vascularización patológica ha llevado a asumir que la inhibición de la angiogénesis es una estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer y de otros trastornos.

La importancia de los receptores de TGF β para los procesos angiogénicos se conoce gracias a ratones que no expresan Alk1, endogлина, Alk5 y T β RII, exhibiendo todos ellos un fenotipo embrionario mortal debido a defectos vasculares. Además, los ligandos de TGF β en las CE son capaces de estimular dos vías, con la fosforilación de Smad 1/5/8 posterior a Alk1 y la fosforilación de Smad2/3 posterior a Alk5. Ambas vías se cruzan entre sí. Los ratones con mutación dirigida en Alk5 que presentan mutaciones en el lazo L45 muestran una activación defectuosa de Smad. En las CE, ALK1 actúa de antagonista de la señalización mediada por TGF β /Alk5.

TGF β se presenta en al menos cinco isoformas (TGF β 1-5) que no están relacionadas con TGF α , siendo TGF β 1 la forma más frecuente. TGF β es un regulador ubicuo y esencial de los procesos celulares y fisiológicos que incluyen proliferación, diferenciación, migración, supervivencia celular, angiogénesis e inmunovigilancia. Puesto que las células cancerosas expresan antígenos específicos del tumor, normalmente estas serían reconocidas por el sistema inmunológico y destruidas. Durante la oncogénesis las células cancerosas adquieren la capacidad de evadirse de esta inmunovigilancia mediante múltiples mecanismos. Un mecanismo importante es la inmunodepresión mediada por células cancerosas mediante la secreción de TGF β , una potente citoquina inmunodepresora. El TGF β tiene la capacidad de pasar de ser un supresor tumoral a ser un promotor tumoral y factor prometastático.

La función de TGF β se transmite a través de un complejo receptor tetramérico compuesto por dos grupos de receptores serina-treonina quinasas transmembrana denominados receptores de tipo I y de tipo II, que se activan tras su unión a los miembros de la superfamilia TGF β de ligandos, que se dividen en dos grupos, las ramas TGF β /activina y BMP/GDF. TGF β 1, 2 y 3 pertenecen a la rama TGF β /activina de ligandos. Estos episodios de unión especifican las respuestas posteriores que se regulan de forma diferente en diferentes tipos de células.

La importancia de los fibroblastos en la interacción epitelio-mesenquimal en la piel durante la reparación de heridas se evidenció a través de una delección posnatal inducible de TGF β RII en fibroblastos de la piel. Durante la reparación de heridas, la expresión del ligando TGF β y de sus receptores de tipos RI y RII se regulan temporal y espacialmente. El CD109, un antígeno de superficie celular unido a GPI, expresado por líneas celulares de leucemia mieloide aguda CD34+, CE, plaquetas activadas y células T, forma parte del sistema T β R en

5 queratinocitos humanos. Las células madre foliculares (CMF) de la región de la protuberancia del folículo piloso pueden originar múltiples linajes celulares durante el ciclo del pelo y la curación de heridas. Smad4, un mediador común de la señalización del TGFβ, forma parte del mantenimiento de las CMF. Los estudios realizados en ratones que no expresaban Smad4 mostraron defectos en los folículos pilosos de la piel y la formación de carcinoma de células escamosas. La posible supresión de TGFβ retrasaba la progresión catágena de los folículos pilosos. En la función bien descrita de TGFβ en la apoptosis de los queratinocitos durante la fase catágena es probable que intervengan componentes del folículo piloso específicos de anágeno, lo que implica también la colocalización de TβRI y TβRII.

10 Se conoce la actividad anómala de TGFβ en la fibrosis de varios órganos, como la piel, riñón, corazón e hígado, lo que justifica el uso de inhibidores de TβR en enfermedades fibróticas. Se demostró que la esclerosis sistémica (escleroderma), un trastorno complejo del tejido conjuntivo que causa la fibrosis de la piel y de órganos internos, dependía de TGFβ/receptor RI. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una afección que se puede tratar posiblemente con inhibidores de ALK5 puesto que la proliferación anómala de las células musculares lisas de arterias periféricas está dirigida por receptores de TGFβ activados. El tratamiento con SB525334 fue eficaz en ratas. También se demostró el beneficio en ratas con IN-1233. La fibrosis renal puede causar diabetes.

15 Se conocen los efectos secundarios beneficiosos de derivados inhibidores de TβR quinasa, así como una conexión entre la señalización de TGFβ y la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). La señalización de TGFβ se postula como una diana de células madre emergente en el cáncer de mama metastásico. TGFβ1, 2 y 3 y sus receptores se expresan en neuronas, astrocitos y microglía. Se puede esperar una mejora del resultado patológico con moduladores de la señalización de TGFβ. La superfamilia de TGFβ en enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, isquemia miocárdica y remodelación cardíaca, constituye un objetivo de las investigaciones cardiovasculares.

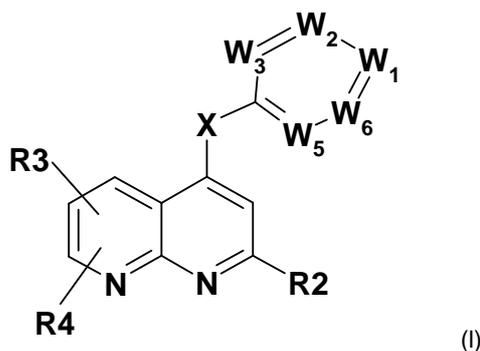
Se describen más detalles sobre la bioquímica del TGFβ en el documento WO 2009/004753, el cual se incorpora en su totalidad por referencia en la memoria descriptiva de la presente invención.

25 Varios inhibidores de receptores quinasa TGFβ (inhibidores de TβR) y series de compuestos se han hecho públicos a partir de estudios preclínicos y otros se conocen por un código de dominio público. En particular, se conocen varias entidades químicas nuevas a partir de la literatura de patentes en las que se reivindican como inhibidores de receptores quinasa TGFβ. En el documento WO 2009/133070 se describen imidazopiridinas, en el documento WO 2009/124653 se muestran tienopirimidinas, el documento WO 2009/087225 se refiere a pirrolopiridinas/pirimidinas y el documento WO 2009/049743 se refiere a tienopiridinas. Ninguna de las referencias aborda la síntesis y el uso de compuestos de fórmula (I) como se describe a continuación.

30 El documento WO 2005/065691 A1 se refiere a métodos para el tratamiento de gliomas malignos mediante la administración de inhibidores de TGFβ, incluidas moléculas que se unen preferiblemente al receptor de TGFβ de tipo I (TGFβ-RI), como derivados de quinazolina, así como métodos para revertir el efecto mediado por TGFβ sobre las células del glioma para hacerlas menos resistentes a la señalización y a otras células inmunes, lo que comprende poner en contacto in vivo o in vitro un tejido o célula de glioma con un inhibidor de TGFβ.

La invención tiene el objeto de encontrar compuestos nuevos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos.

40 Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien. En particular, muestran propiedades de inhibición del receptor I quinasa de TGFβ. La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

W1, W5, W6 indican independientemente entre sí N o CH;

W2 indica N o CR6;

W3 indica N o CR5;

5 con la condición de que al menos uno de W1, W2, W3, W5 o W6 indique N;

X indica NR1, Alq, O o S

R1 indica H, A o Cic;

10 R5 indica H, A, Hal, OY, CN, -Alq-OY, COOY, -CO-NYY, SA, SO₂A, NYY, -OAlq-OY, -OAlq-NYY, -OAlq-NY-COOY, -OAlq-Het³, NO₂, -NH-Alq-COOY, -NH-CO-Alq-OY, -NH-CO-Alq-OCOY, -NH-CO-Alq-NYY, -NH-CO-NYY, -NH-CO-Het³, -NY-COOY, -NY-SO₂Y, -NH-SO₂-NYY, -NH-Het², -NH-R2, -NY-CO-R2, -NY-CO-NY-R2, -NY-COO-R2, -NY-SO₂-R2, -NY-SO₂-NY-R2, -OAr, -NY-Ar, -OHet¹, NY-Het¹, -CO-NYY-NYY, -CO-Het³ o -CO-NH-Alq-Het³;

R1, R5 juntos también indican -CH=CH-, -C(Y)=N-, -N=C(Y)-, -C(COY)=N-, -C(CO-R2)=N-, -CO-NH-, -NH-CO-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, =CH-NH-CO-, -CH-N(Alq-Het³)-CO-, -CH=C(NO₂)- o -CH=C(Hal)-;

15 R6 indica H, A, Hal, OY, CN, -Alq-OY, COOY, -CO-NYY, NYY, -NY-COOY, -NH-Alq-NYY, -NH-COA, -NH-CO-Alq-NYY, -NH-Het², Het³, -OAr, -NY-Ar, -OHet¹, NY-Het¹, Het¹, -NH-SO₂Y, -NH-Cic, -NH-Het³, -NH-Alq-Het³, -NH-Alq-OY, -NH-CO-NYY, -NH-CO-Het³, -CO-NH-Het³, -NH-CO-Alq-OY, -NH-CO-Alq-Het³, -CO-NH-Alq-Het³, -NH-CO-Alq-NH-COOY o -CO-NH-Alq-NYY;

20 R2 indica un carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C o un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN, NYY, OY, =O;

R3, R4 indican independientemente entre sí H, A, Hal, CN, NYY, OY, -OAlq-NYY, -OAlq-OY;

Y indica H o A;

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal;

25 Cic indica cicloalquilo con 3-7 átomos de C;

en el que 1-4 átomos de H pueden estar sustituidos por otro distinto de A, Hal y/u OY;

Alq indica alquileo con 1-6 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o CN;

30 Ar indica un carbociclo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico con 6-10 átomos de C, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Het³, A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, -Alq-Het¹, -OAlq-Het¹, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN;

Het¹ indica un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN;

35 Het² indica un heteroarilo bicíclico con 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de R2, A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN;

40 Het³ indica un heterociclo monocíclico saturado con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN;

y

Hal indica F, Cl, Br o I;

y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Para una mayor claridad, R1; R5; R6; R1, R5 juntos tienen el significado indicado con la condición de que (i) R1, R5 juntos no estén si R1 y R5 tienen el significado indicado, y (ii) R1 y R5 no estén si R1, R5 juntos tienen el significado indicado.

En el significado de la presente invención, el compuesto se define para incluir derivados, solvatos, profármacos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

El término «derivados farmacéuticamente utilizables» se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y los denominados compuestos profármacos. El término «solvatos» de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos. La invención también abarca solvatos de sales de los compuestos según la invención. El término «profármaco» se refiere a compuestos según la invención que han sido modificados, por ejemplo, por medio de grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos efectivos según la invención. Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cualquier compuesto que puede convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco incluido en el alcance y el espíritu de la invención. En la técnica se conocen diversas formas de profármacos que se describen, por ejemplo, en Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996; Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; Bundgaard H, capítulo 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991. Estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia. Además se sabe que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso de forma más pronunciada. Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble. Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la posterior eliminación del radical.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1.000. Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, en general se basa en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos. Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes. El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos. Aunque un radical tiene diversos sustituyentes designados específicos (p. ej., YY), la expresión de tales sustituyentes puede diferir entre sí (p. ej.,

metilo y etilo). Se entenderá, en consecuencia, que una sustitución múltiple de cualquier radical de la invención puede suponer radicales idénticos o diferentes. Por tanto, si se dan radicales individuales varias veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan el significado indicado, independientemente uno del otro.

5 Los términos «alquilo» o «A» se refieren a radicales hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser de cadena lineal o ramificada y tener preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos C_{1-10} . Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 1-, 2-, 3- o -metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.

10 En una realización preferida de la invención, «A» indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal. Más preferiblemente «A» indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de C, en el que 1-5 átomos pueden estar sustituidos por F y/o Cl. El más preferido es alquilo C_{1-4} . Un radical alquilo C_{1-4} es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, especialmente metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. Una realización muy preferida de la invención es que «A» indique metilo. Se entenderá que la correspondiente indicación de «A» es independientemente entre sí en los radicales R_1 a R_6 , Y, Cic, Ar, Het¹, Het² y Het³.

20 Los términos «cicloalquilo» o «Cic» hacen referencia a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 9 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en este documento mediante cualquier átomo posible y deseado del anillo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier posible átomo del anillo del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo.

25 En una realización preferida de la invención, «Cic» indica cicloalquilo con 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por A, Hal y/o OY. Más preferiblemente es cicloalquilo C_{5-7} , en el que un átomo de H puede estar sustituido por A, Hal, OH o OA. Un radical cicloalquilo C_{5-7} muy preferido no está sustituido, es decir, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Además, la definición de «A» también comprenderá cicloalquilos, para aplicarse cambiando lo necesario a «Cic».

30 El término «Alq» hace referencia a alquilenos, alqueniilos o alquinilos ramificados o no ramificados que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, es decir, alquilenos C_{1-6} , alqueniilos C_{2-6} y alquinilos C_{2-6} . Los alqueniilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinilos al menos un triple enlace C-C. Los alquinilos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Son ejemplos de radicales alquilenos adecuados metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno, isobutileno, sec-butileno, 1- 2- o 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropileno, 1-etilpropileno, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1- o 2-etilbutileno, 1-etil-1-metilpropileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropileno. Son ejemplos de alqueniilos adecuados alilo, vinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$; $-CH=CH-CH_3$; $-C(=CH_2)-CH_3$), 1-, 2- o 3-butenilo, isobutenilo, 2-metil-1- o 2-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metil-1,3-butadienilo, 2,3-dimetil-1,3-butadienilo, 1-, 2-, 3- o 4-pentenilo y hexenilo. Son ejemplos de alquinilos adecuados etinilo, propinilo ($-CH_2-C\equiv CH$; $-C\equiv C-CH_3$), 1-, 2- o 3-butinilo, pentinilo, hexinilo y/o pent-3-en-1-in-ilo, especialmente propinilo.

35 En una realización preferida de la invención, «Alq» indica alquilenos ramificados o no ramificados con 1-6 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o CN. Un «Alq» más preferido indica alquilenos no ramificados con 1-6 átomos de C, es decir, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, en el que 1-2 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl. Más preferiblemente es alquilenos C_{1-3} ; ejemplos en particular de los cuales son metileno, etileno y propileno. Una realización muy preferida de la invención es que «Alq» indique metileno o etileno. Se entenderá que la correspondiente indicación de «Alq» es independientemente entre sí en los radicales R_3 a R_6 , Ar, Het¹, Het² y Het³.

40 El término «arilo» o «carboarilo» se refiere a sistemas de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tienen de 3 a 14, preferiblemente de 4 a 10, más preferiblemente de 5 a 8 átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier posible átomo del anillo del radical arilo. Son ejemplos de radicales «arilo» adecuados fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

Los «carboarilos» preferidos de la invención son fenilo, naftilo y bifenilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C opcionalmente sustituido, más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido, muy preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido en términos de radical R2. Los carboarilos preferidos de la invención pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN, NYY, OY y =O.

El término «heteroarilo» se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 2-15, preferiblemente de 2-9, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, donde también es apropiado 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2, 3 o 4 y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier posible átomo del anillo del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuado pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo y acridinilo.

Se prefiere que «heteroarilo» en el ámbito del radical R2 represente un heteroarilo monocíclico que tiene 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN, NYY, OY, =O. También se prefiere que «carboarilo» en el ámbito del radical R2 represente un carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C, que puede estar monosustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN, NYY, OY, =O. Por tanto, el heteroarilo y el carboarilo mencionados anteriormente representarán el grupo de Markush preferido para el radical R2.

En una realización más preferida de la invención, el radical R2 indica fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5-6 átomos con 1-3 átomos de N, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, NAA, CN, OA. En el presente documento se da especial preferencia a los heteroarilos tiofenilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se define anteriormente. Sin perjuicio de otros sustituyentes, R2 indica más preferiblemente fenilo, piridin-2-, 3-, 4- o 5-ilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, OCF₃. Es muy preferido que R2 sea fenilo, piridin-2-ilo, 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-fluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2-fluoro-5-cloro-fenilo, 2-fluoro-5-bromo-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 6-metil-piridin-2-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 3-metil-pirazol-1-ilo.

Se entenderá que la correspondiente indicación de «R2» es independientemente entre sí en los radicales Het², R5 y R1, R5 juntos.

Se prefiere que «heteroarilo» en el ámbito de «Het¹» represente un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN. En una realización más preferida de la invención, Het¹ indica un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, que puede estar sustituido por -NH-Het³, A y/o Hal. Se entenderá que la correspondiente indicación de «Het¹» es independientemente entre sí en los radicales R5 y R6.

Se prefiere que «heteroarilo» en el ámbito de «Het²» represente un heteroarilo bicíclico con 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de R2, A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN. En una realización más preferida de la invención, Het² indica un heteroarilo bicíclico con 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, que puede estar sustituido por R2, A y/o Hal. En una realización más preferida de la invención, Het² indica 1,8-naftiridina, que está monosustituida por R2. Una realización muy preferida del radical Het² es 2-(2-fluoro-5-cloro-fenilo)-[1,8]naftiridin-4-ilo. Se entenderá que la correspondiente indicación de «Het²» es independientemente entre sí en los radicales R5 y R6.

El término «heterociclo» o «heterociclilo» se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20 átomos de anillo, preferiblemente 3 a 14 átomos de anillo, más preferiblemente 3 a 10 átomos de anillo, que comprenden átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, que son idénticos o diferentes, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El sistema cíclico puede estar saturado o mono o poliinsaturado. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterociclilo» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo»,

«heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera átomo deseado y posible del anillo del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier posible átomo del anillo del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo y dihidropirano.

En un aspecto de la invención, «Het³» indica un heterociclo monocíclico saturado con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN. En una realización preferida de la invención, Het³ indica un heterociclo monocíclico saturado con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido por A, Hal, COOY y/o NYY. En una realización más preferida de la invención, Het³ indica piperazina, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperidona, morfolinona o pirrolidona, que puede estar monosustituida por A, Hal, COOY o NYY. En la realización más preferida de la invención, Het³ indica piperazina o morfolina, cada una de las cuales puede estar monosustituida por A. Son realizaciones muy preferidas del radical Het³, la piperazina, que está monosustituida por A, y morfolina no sustituida. En el presente documento, «A» es especialmente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o trifluorometilo, y Hal es especialmente F, Cl o Br. Se debe entender que la correspondiente indicación de «Het³» es independientemente entre sí en los radicales R5, R6 y Ar.

En otra realización de la invención, un «carbociclo», incluyendo, pero sin limitaciones, carboarilo, se define como «Ar», que indica un carbociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 3-10 átomos de C, que puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Het³, A, Hal, COOY, OY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, -Alq-Het^{1/2/3}, -OAlq-Het^{1/2/3}, NYY, -CO-NYY, -SO₂-NYY, CN, -Alq-NYY. Son ejemplos de radicales «Ar» adecuados fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-sulfonamidofenilo, o-, m- o p-(N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N-etil-N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietil-sulfonamido)-fenilo, especialmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxil-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

En otra realización preferida de la invención, el radical «Ar» indica un carbociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 6-10 átomos de C, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Het³, A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN. En una realización más preferida de la invención, Ar indica un carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C, que puede estar sustituido por Hal. En la realización más preferida de la invención, Ar indica fenilo, que puede estar monosustituido por Hal. Se entenderá que la correspondiente indicación de «Ar» es independientemente entre sí en los radicales R5 y R6.

Los términos «alquilcicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilheterociclilo», «heterociclilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquilheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significan que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está unido a los compuestos de la fórmula general (I) a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C₁₋₄, más preferiblemente, el radical alquilo C₁₋₄.

El término «alquiloxi» o «alcoxi» se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos de estos grupos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C₁₋₄» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos de estos grupos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C₃₋₇» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «heterocicliloxi» se refiere a un radical heterociclilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos de estos grupos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaziniloxi.

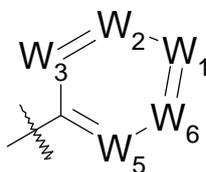
El término «ariloxi» se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos de estos grupos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

El término «heteroariloxi» se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos de estos grupos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

5 El término «acilo» se refiere a radicales que se forman mediante la escisión de un grupo hidroxilo a partir de ácidos. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de C del carbonilo. Son ejemplos preferidos de estos grupos -CO-A, -SO₂-A y -PO(OA)₂, más preferiblemente -SO₂A.

10 Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, a varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. Los más preferidos son flúor y cloro cuando los halógenos son sustituyentes en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

Una realización preferida de la invención es que la subestructura heteroarilo



15 indica piridilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo o pirazilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por R5 y/o R6. Los expertos en la materia conocen otros anillos N-heteroarilados que también pueden ser activos en el significado de la invención. Huelga decir que R5 está ausente si W3 indica N. Para mayor claridad, H es el sustituyente en posición 1 si W1 es CH, R6 es el sustituyente en posición 2 si W2 es CR6, R5 es el sustituyente en posición 3 si W3 es CR5, H es el sustituyente en posición 5 si W5 es CH, y H es el sustituyente en posición 6 si W6 es CH.

20

25 Un experto en la materia puede asignar fácilmente la indicación de W1, W2, W3, W5 y W6 a cada N-heteroarilo en el significado de la invención. En una realización en particular de la invención, por ejemplo, W1 y W5 son independientemente entre sí N o CH, W2 es CR6, W3 es N o CR5, y W6 es CH. En otra realización en particular de la invención, W1 es N, W2 es CR6, W3 es CR5, y W5 y W6 son CH, lo que corresponde a piridin-4-ilo con el átomo de N en posición 1, que puede estar opcionalmente sustituido por R6 en posición 2 y/o R5 en posición 3. Más especialmente, 1-piridin-4-ilo puede estar monosustituido por R6 en posición 2 o R5 en posición 3.

30 En otra realización en particular de la invención, W1 es N, W2 es CR6, W3 es N o CR5 y W5 es N o CH con la condición de que W3 o W5 sea N y W6 sea CH, lo que corresponde a 1,3-pirimidin-4-ilo o 1,5-pirimidin-4-ilo, que puede estar opcionalmente sustituido por R6 en posición 2. Más especialmente, se proporciona 1,5-pirimidin-4-ilo, que puede estar monosustituido por R6 en posición 2. Se considera idéntico a 1,3-pirimidin-4-ilo, que puede estar monosustituido en posición 6.

Aún en otra realización en particular de la invención, W1 es N, W2 es CR6, W3 y W5 son N y W6 es CH, lo que corresponde a 1,3,5-triazin-4-ilo, que puede estar opcionalmente monosustituido por R6 en posición 2.

35 Lo más preferible es que 1-piridin-4-ilo, 1,5-pirimidin-4-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo puedan estar monosustituidos por R6 en posición 2 y/o R5 en posición 3. En una realización muy preferida, 1-piridin-4-ilo puede estar monosustituido por R6 en posición 2 o R5 en posición 3.

Es una realización preferida que el radical R1 según la presente invención sea Y, más preferiblemente H o A, más preferiblemente H.

40 Es una realización preferida que el radical R5 según la presente invención sea H, A, OA, CN, -Alq-OY, COOY, -CO-NYY, NYY, -OAlq-OY, -OAlq-NYY, -OAlq-Het³, -NH-CO-Alq-NYY, Hal, -CO-NYY-NYY o -CO-NH-Alq-Het³. Más preferiblemente, R5 indica H, OA, CN, -Alq-OH, COOA, -CO-NHA, NH₂, -OAlq-OY, -OAlq-NAA, -OAlq-Het³, -NH-CO-Alq-NAA, Cl, -CO-NHA-NAA o -CO-NH-Alq-Het³.

45 Es una realización preferida según la presente invención que R1 y R5 juntos también indiquen -CH=CH-, -CO-NH-, -SO₂-NH-, -N=C(Y)-, -CH=C(NO₂)- o -CH=C(Hal)-. Más preferiblemente, R1 y R5 indican juntos -CH=CH-, -N=C(H)- o -CH=C(Br)-.

Es una realización preferida que el radical R6 según la presente invención sea H, A, OA, NH₂, -NH-COA, -CO-NHA, Hal, NAA, -NH-CO-Alq-NYY, -NH-Alq-Het³, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-Het³, -CO-NH-Het³, -NH-CO-Alq-OH o -NH-CO-Alq-NH-COOA.

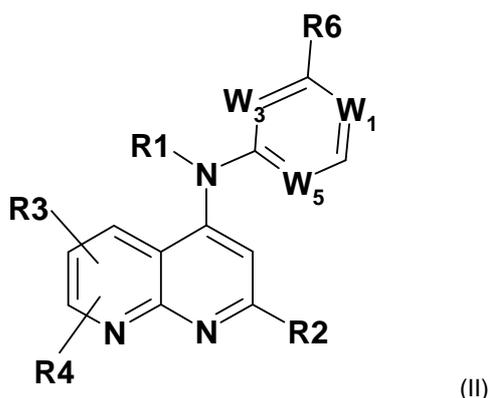
Es una realización preferida que el radical R3 según la presente invención sea H.

5 Es una realización preferida que el radical R4 según la presente invención sea H.

Es una realización preferida que el radical X según la presente invención sea NR1, CH₂, O o S, más preferiblemente NR1, CH₂ o S, lo más preferiblemente NR1 o S, muy preferiblemente NR1.

10 En consecuencia, el tema objeto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que al menos uno de los radicales mencionados anteriormente tiene cualquier de los significados, especialmente materializados en cualquiera de las realizaciones preferidas, como se describe anteriormente. Los radicales que no están explícitamente especificados en el contexto de cualquier realización de fórmula (I), subfórmulas de la misma u otros radicales de la misma, se interpretará que representan cualquier indicación correspondiente según la fórmula (I) como se describe en el presente documento para resolver el problema de la invención. Esto es, los radicales mencionados anteriormente pueden adoptar todos los significados designados como cada uno de ellos se describe en el curso previo o posterior de la presente memoria descriptiva, independientemente del contexto que se encuentre, lo que incluye, pero sin limitaciones, cualquier realización preferida. Se entenderá especialmente que cualquier realización de un determinado radical puede combinarse con cualquier realización de otro u otros radicales.

20 En otra realización preferida de la presente invención, se proporcionan derivados de hetarilaminonaftiridina de fórmula (II),



donde

W1, W5 indican independientemente entre sí N o CH;

W3 indica N o CR5;

25 con la condición de que al menos uno de W1, W3 o W5 indique N;

R1, R3, R4 indican independientemente entre sí H o A;

R5 indica H, A, OA, CN, -Alq-OY, COOY, -CO-NYY, NYY, -OAlq-OY, -OAlq-NYY, -OAlq-Het³, -NH-CO-Alq-NYY, Hal, -CO-NYY-NYY o -CO-NH-Alq-Het³;

R1, R5 juntos indican también -CH=CH-, -CO-NH-, -SO₂-NH-, -N=C(Y)-, -CH=C(NO₂)- o -CH=C(Hal)-;

30 R6 indica H, A, OA, NH₂, -NH-COA, -CO-NHA, Hal, NAA, -NH-CO-Alq-NYY, -NH-Alq-Het³, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-Het³, -CO-NH-Het³, -NH-CO-Alq-OH o -NH-CO-Alq-NH-COOA;

R2 indica fenilo, piridilo, pirazolilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, OCF₃;

Y indica H o A;

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl;

Alq indica alquileo con 1-3 átomos de C;

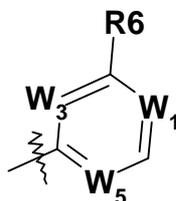
5 Het³ indica piperazina, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperidona, morfolinona o pirrolidona, que puede estar monosustituido por A, Hal, COOY o NY;Y;

y

Hal indica F, Cl o Br;

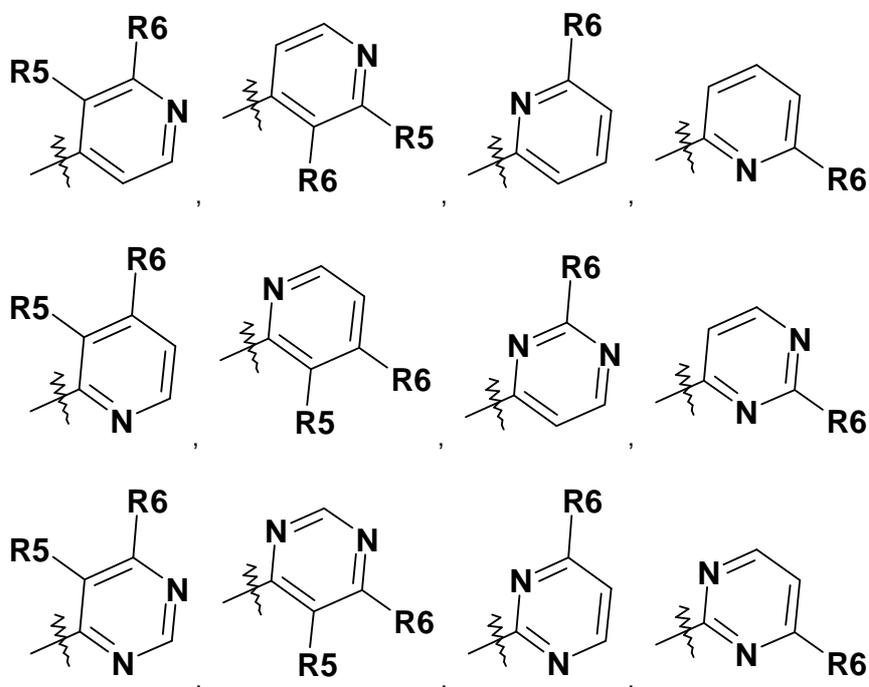
y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

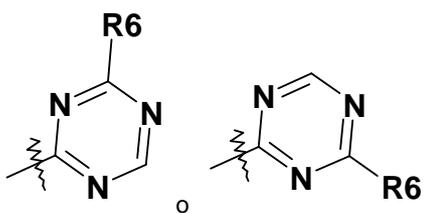
10 Para mayor claridad, la siguiente subestructura con fórmula (IA)



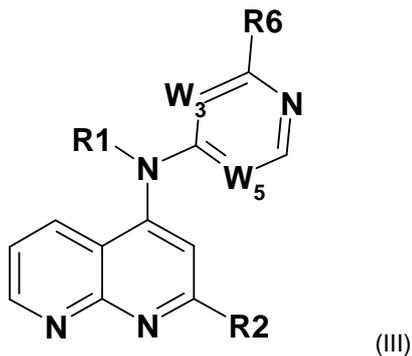
puede comprender cualquier combinación de W₁, W₃ y W₅ siempre que el esqueleto sea piridilo, pirimidinilo o triazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se indica anteriormente. Especialmente, dicha subestructura indica los siguientes esqueletos dentro de la realización preferida según la subfórmula (II):

15





En una realización más preferida de la presente invención, se proporcionan derivados de hetarilaminonaftiridina de subfórmula (III),



5 donde

W3 indica N o CR5;

W5 indica N o CH;

R1 indica H;

10 R5 indica H, OA, CN, -Alq-OH, COOA, -CO-NHA, NH₂, -OAlq-OY, -OAlq-NAA, -OAlq-Het³; -NH-CO-Alq-NAA, Cl o -CO-NHA-NAA;

R1, R5 juntos indica también -CH=CH-, -N=C(H)- o -CH=C(Br)-;

R6 indica H, A, OA, NH₂, -NH-COA; -CO-NHA, Cl, NAA, -NH-CO-Alq-NH₂, -NH-Alq-Het³, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-Het³, -CO-NH-Het³, -NH-CO-Alq-OH o -NH-CO-Alq-NH-COOA;

15 R2 indica fenilo, piridin-2-ilo, 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-fluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2-fluoro-5-cloro-fenilo, 2-fluoro-5-bromo-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 6-metil-piridin-2-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo;

Y indica H o A;

A indica metilo, etilo, propilo o trifluorometilo;

Alq indica alquileo con 1-3 átomos de C;

20 y

Het³ indica piperazina o morfolina, que puede estar monosustituido por A;

y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En otra realización más preferida de la presente invención, se proporcionan derivados de hetarilaminonaftiridina de fórmula (IA),

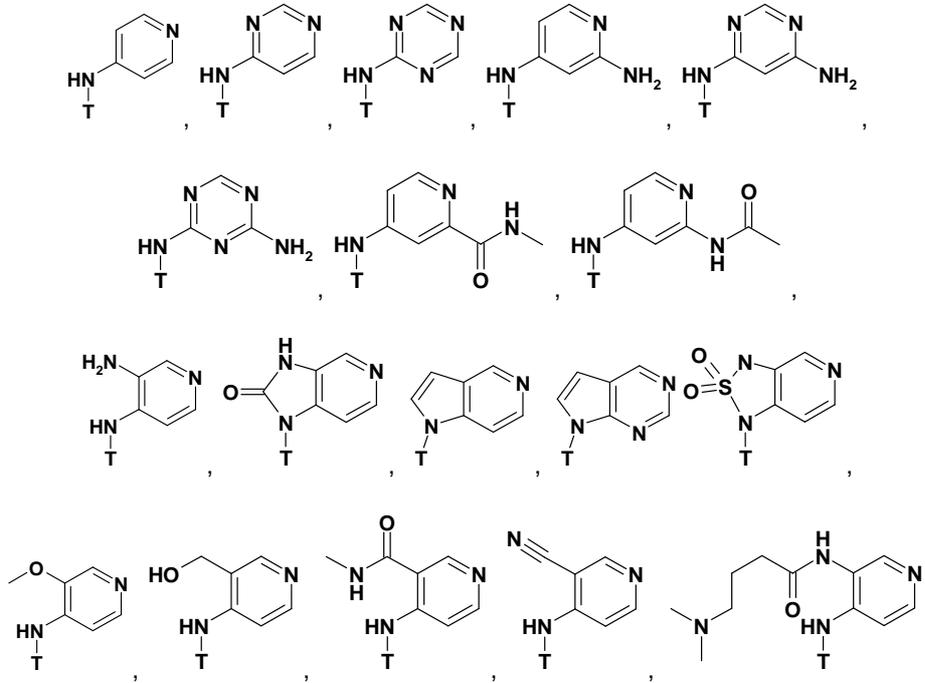
25 R1'-T-R2 (IA)

donde

T indica 1,8-naftiridina;

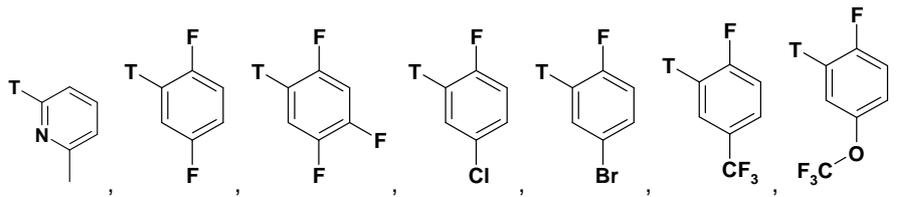
R1' indica

5



y

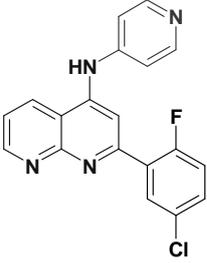
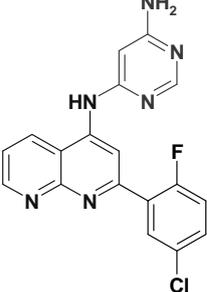
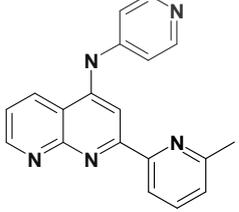
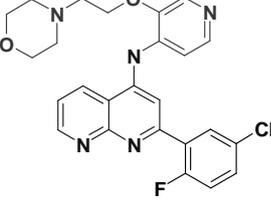
10 R2 indica

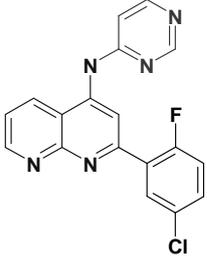
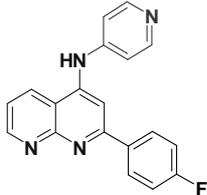
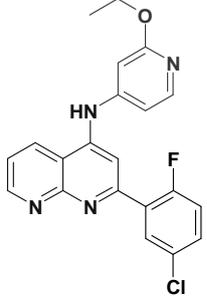
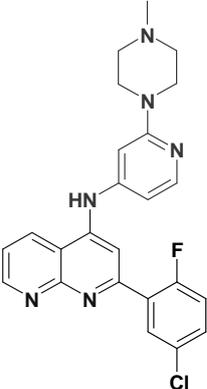


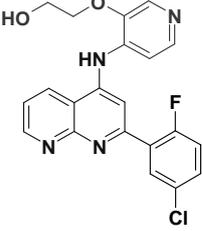
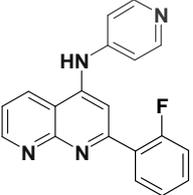
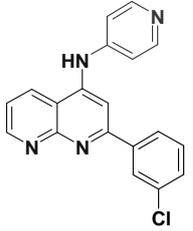
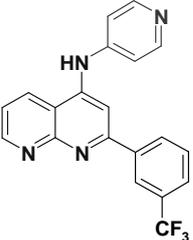
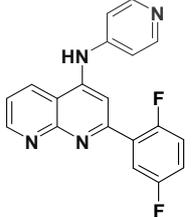
y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

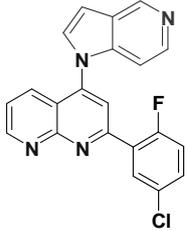
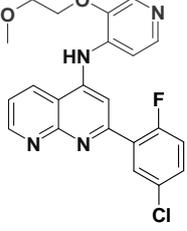
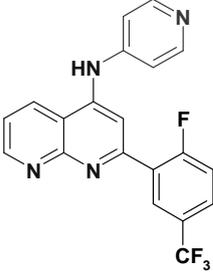
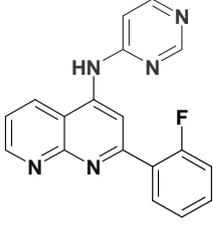
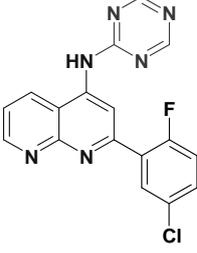
Las realizaciones más preferidas son aquellos compuestos de fórmulas (I), (II), (III) y (IA) enumeradas en la tabla 1.

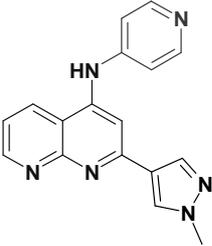
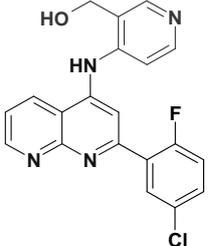
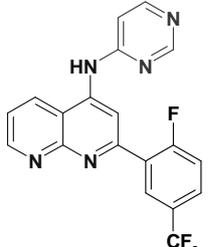
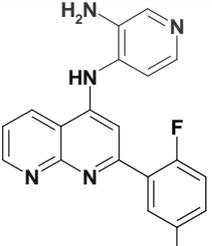
Tabla 1: Compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IA)

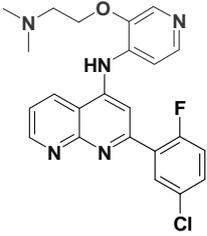
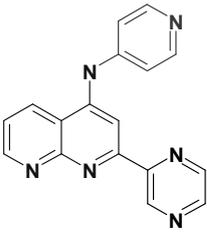
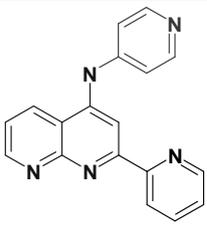
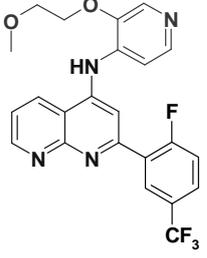
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
01		351	1,43	+++	
02		367	1,53	+++	
03		314	1,14	+++	
04		480	1,28	++	

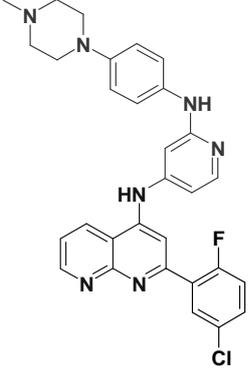
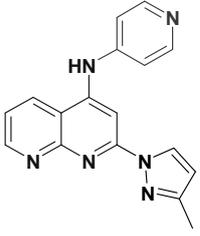
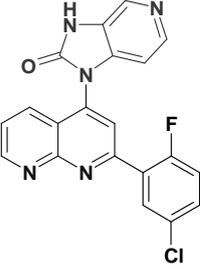
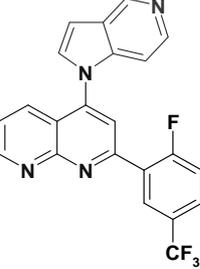
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
05		352	1,66	+++	
06		317	1,23	+++	
07		395	1,73	++	
08		449	1,24	+	

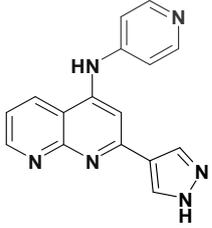
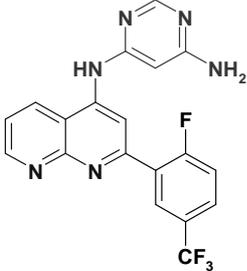
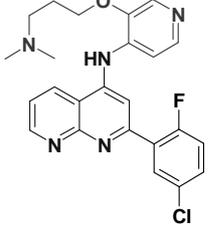
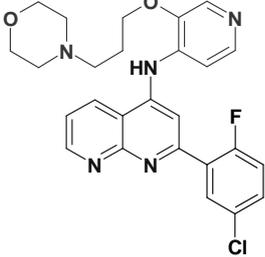
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
09		411	1,38	+++	
10		317	1,21	+++	
11		333	1,36	+++	
12		367	1,45	+++	
13		335	1,25	+++	

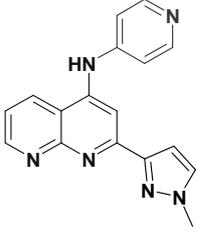
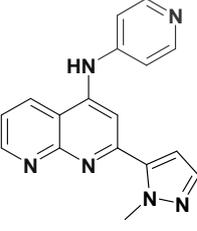
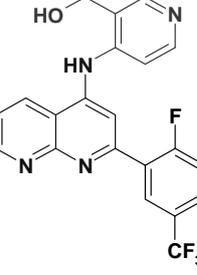
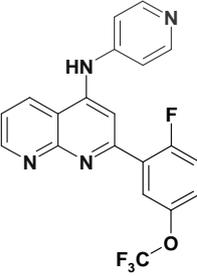
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
14		375	1,48	+++	
15		425	1,49	+++	
16		385	1,53	+++	
17		318	1,36	+++	
18		353	1,86	+++	

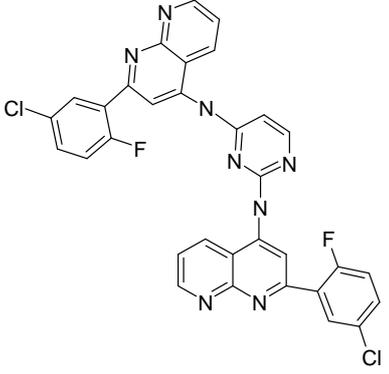
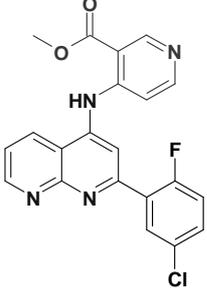
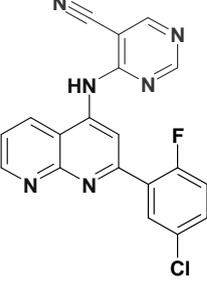
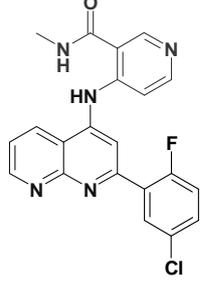
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
19		303	0,94	+	
20		381	1,37	+++	
21		386	1,72	+++	
22		366	1,33	+++	

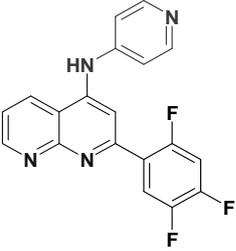
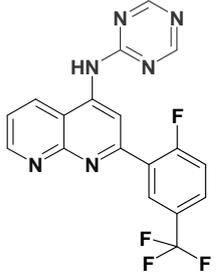
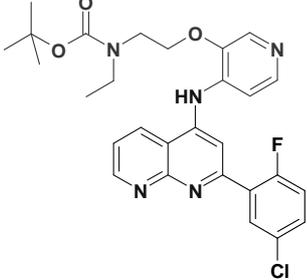
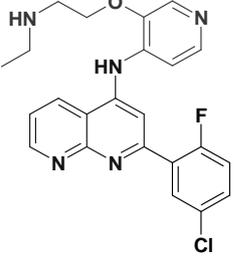
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
23		438	1,09	+++	
24		301	1,11	+	
25		300	1,14	+++	
26		459	1,57	+++	

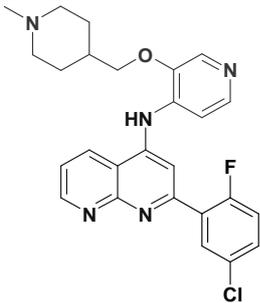
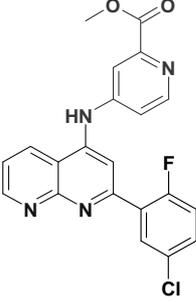
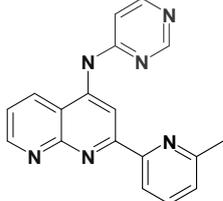
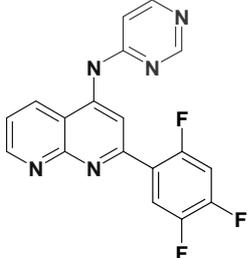
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
27		540	1,35	++	
28		303	1,18	+++	
29		392	1,41	+++	
30		409	1,58	+++	

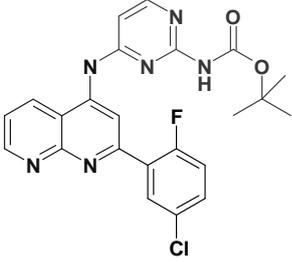
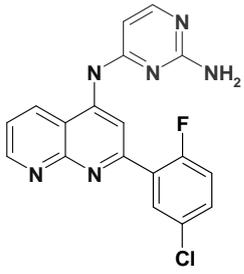
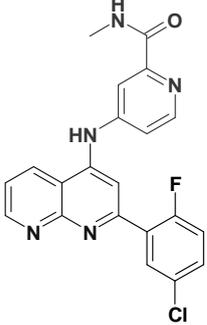
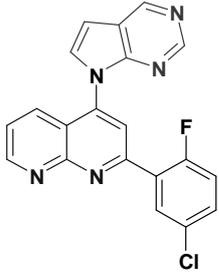
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
31		289	0,89	++	
32		401	1,59	+++	
33		452	1,26	+++	
34		494	1,20	+++	

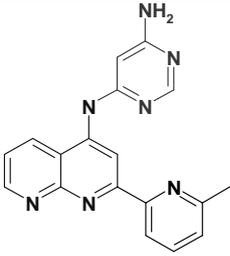
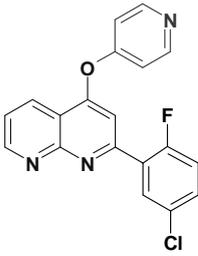
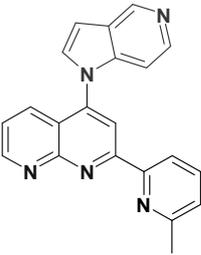
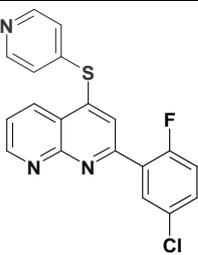
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
35		303	1,02	++	
36		303	1,04	+	
37		415	1,48	+++	
38		401	1,55	+++	

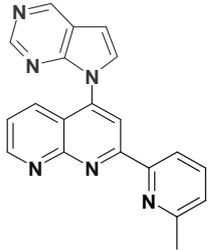
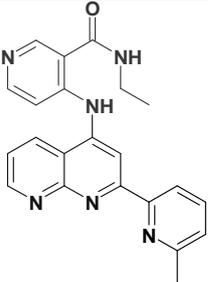
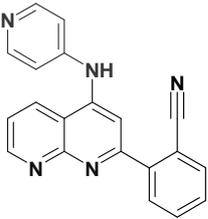
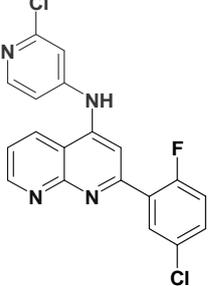
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
39		623	1,92	+	
40		409	1,60	+++	
41		377	1,94	+++	
42		408	1,47	+++	

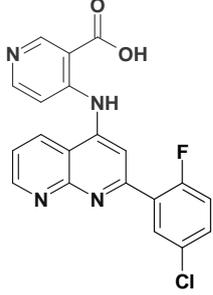
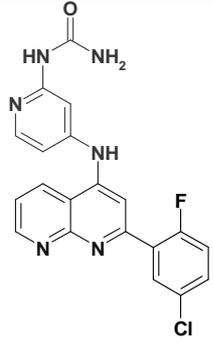
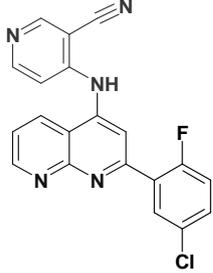
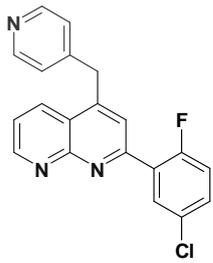
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
43		353	1,40	+++	
44		387	2,00	+++	
45		538	1,82	++	
46		438	1,11	++	

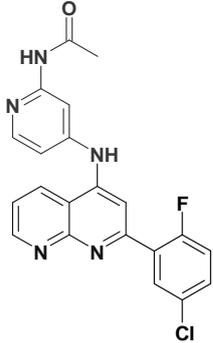
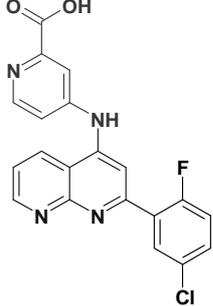
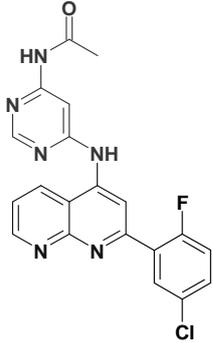
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
47		478	1,11	+++	
48		409	1,58	+++	
49		315	1,18	+++	
50		354	1,56	+++	

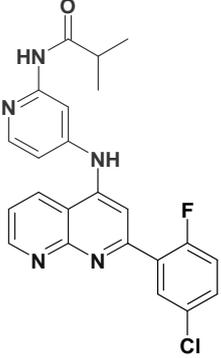
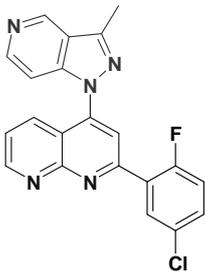
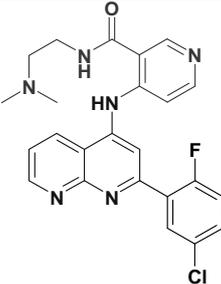
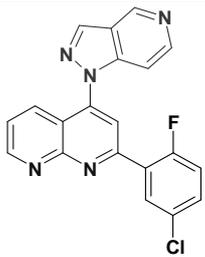
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
51		467	1,80	+++	
52		367	1,36	+++	
53		408	1,63	+++	
54		376	1,94	+++	

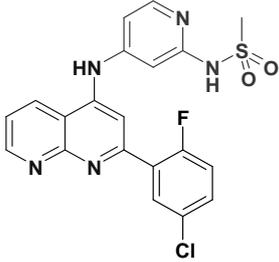
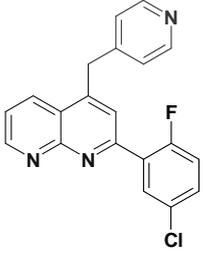
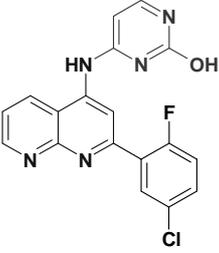
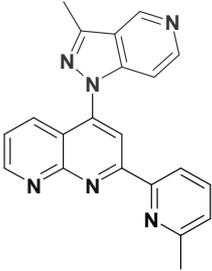
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
55		330	1,18	+++	
56		352	1,63	0	
57		338	1,17	+++	
58		368	1,92	+++	

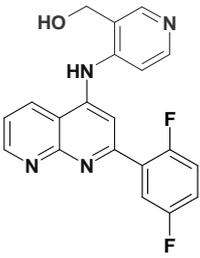
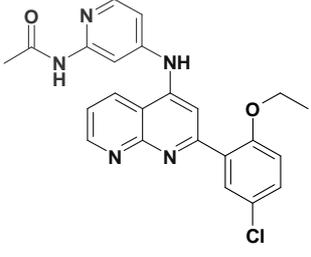
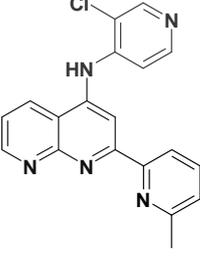
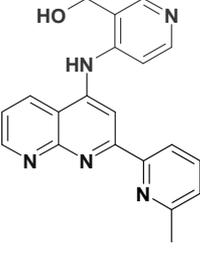
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
59		339	1,52	++	
60		385	1,24	+++	
61		324	1,15	++	
62		385	1,96	+++	

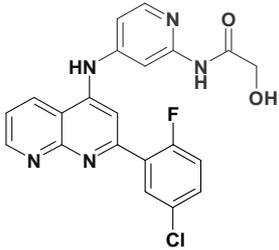
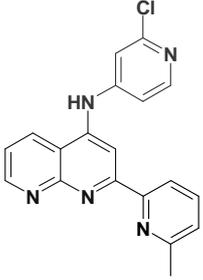
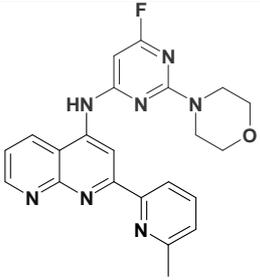
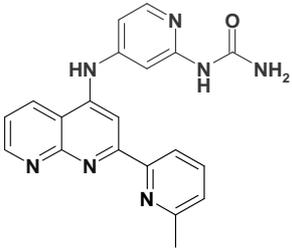
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
63		395	1,39	+++	
64		409	1,45		
65		376	1,68	+++	
66		350	1,47		

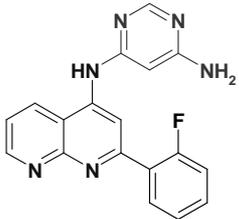
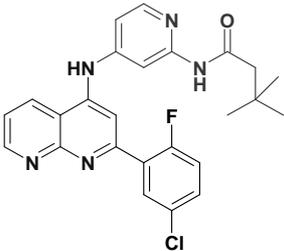
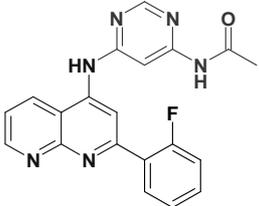
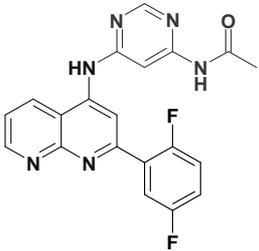
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
67		408	1,43	+++	
68		395	1,42	+	
69		409	1,72		

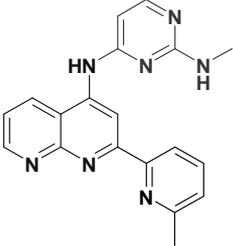
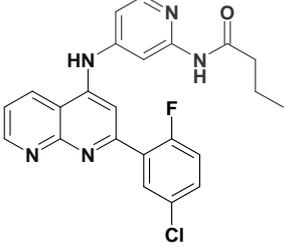
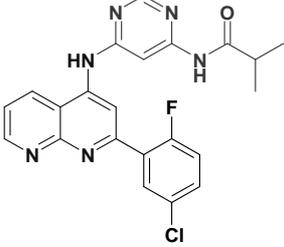
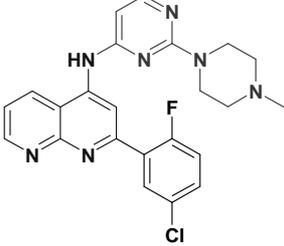
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
70		436	1,55	+++	
71		390	1,65	+++	
72		465	1,18	+++	+++
73		376	1,63	+++	+++

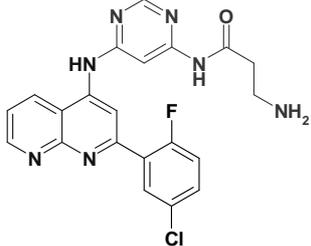
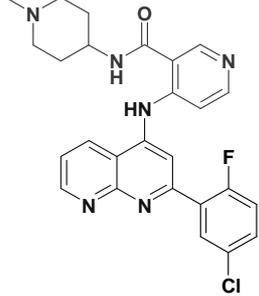
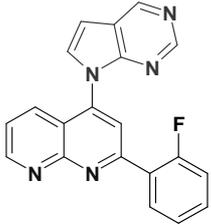
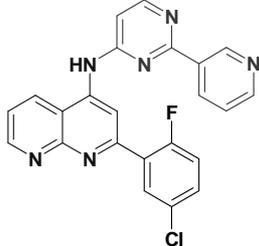
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
74		1,55	444	++	+
75		1,47	350	+	0
76		1,45	368	++	+
77		1,34	353	+++	+

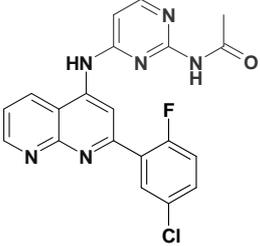
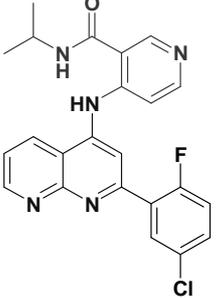
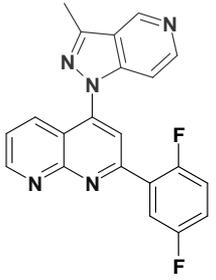
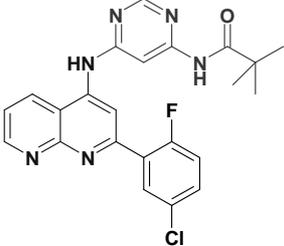
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
78		1,21	365	+++	+++
79		1,49	434	++	++
80		1,20	348	+++	+++
81		1,07	344	+++	++

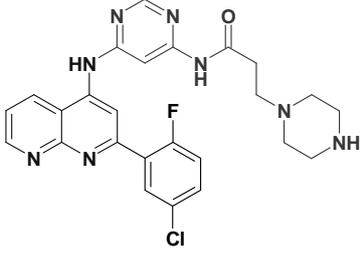
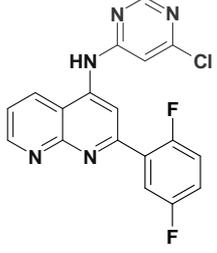
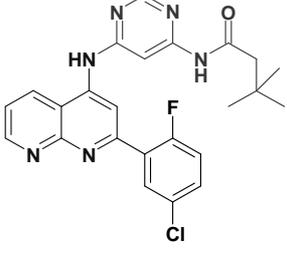
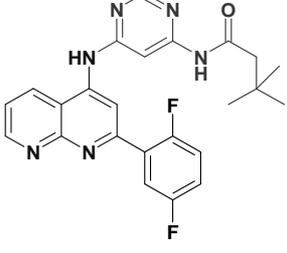
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
82		1,42	424	+++	+++
83		1,50	348	++	+
84		1,64	418	0	0
85		1,13	372	+++	++

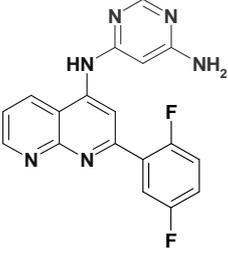
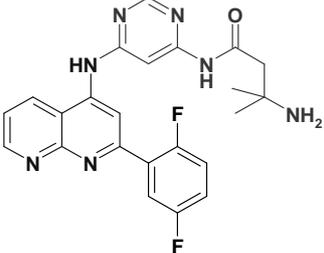
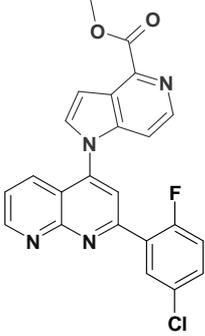
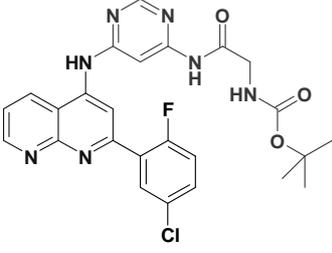
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
86		1,23	333	+++	++
87		1,81	464	+++	+++
88		1,44	375	+++	++
89		1,59	393	+++	+++

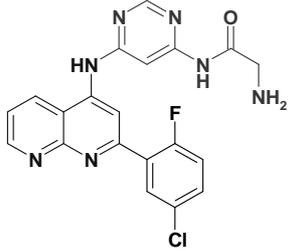
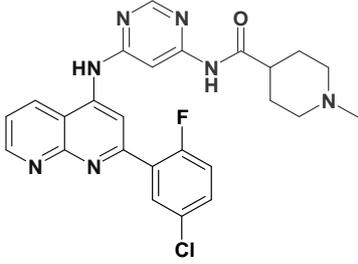
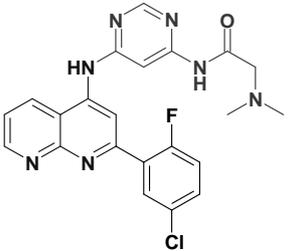
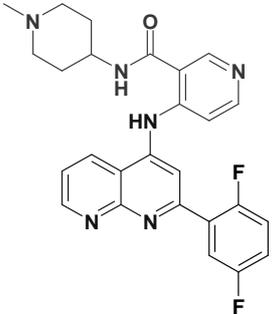
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
90		1,20	344	+++	++
91		1,59	436	+++	+++
92		1,97	437	+++	+++
93		1,27	450	0	0

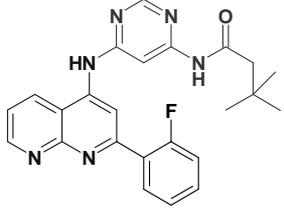
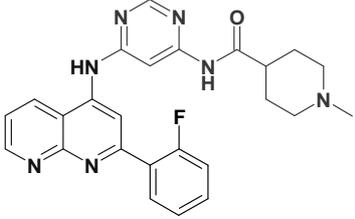
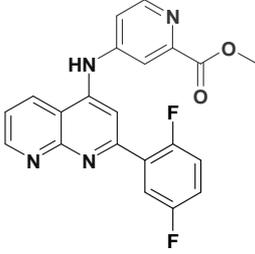
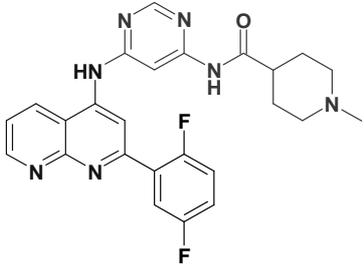
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
94		1,39	438	+++	+++
95		1,19	491	+++	+++
96		1,74	342	++	+
97		1,75	429	+	0

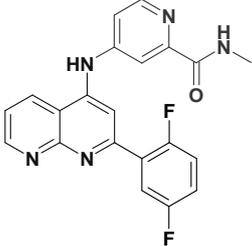
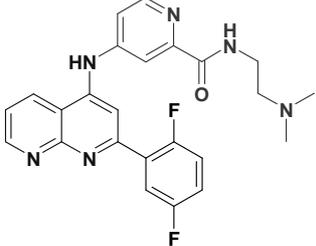
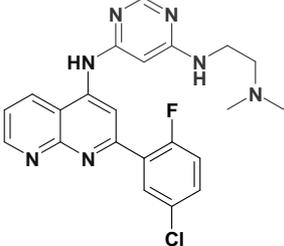
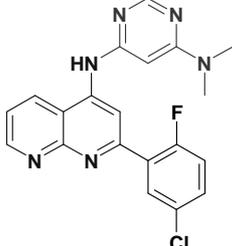
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
98		1,42	409	+++	+++
99		1,58	436	+++	+++
100		1,50	374	+++	++
101		2,14	451	++	+

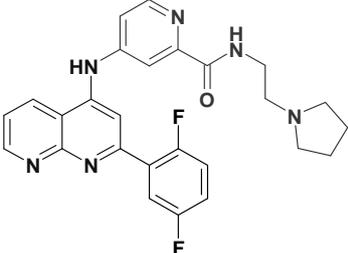
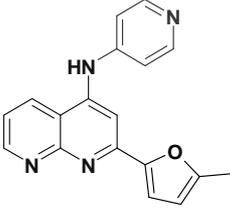
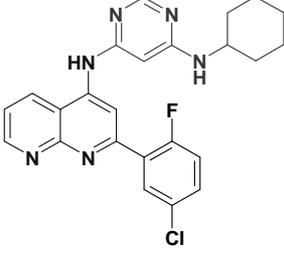
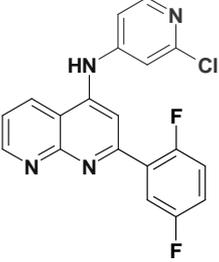
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
102		1,28	507	0	0
103		1,95	370	++	0
104		2,25	465	+++	+++
105		2,13	449	+++	++

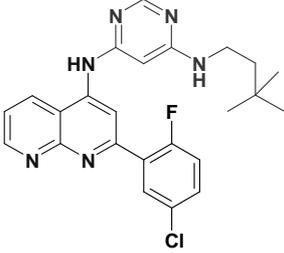
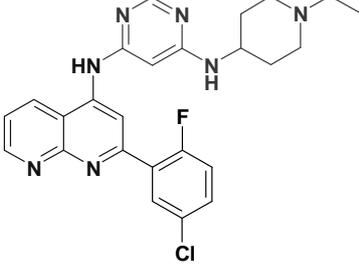
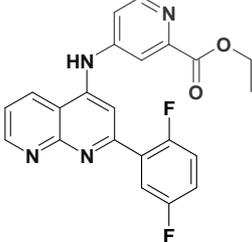
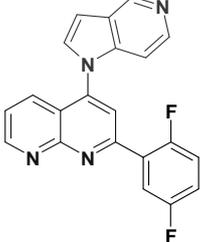
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
106		1,25	351	+++	++
107		1,24	450	+++	+++
108		1,87	433	++	+
109		1,99	524	+++	+++

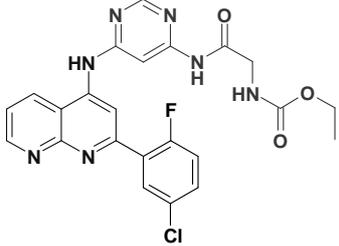
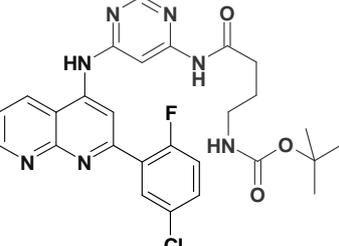
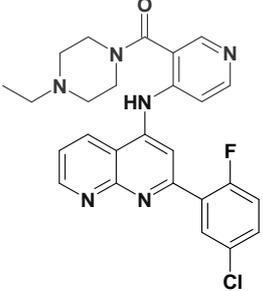
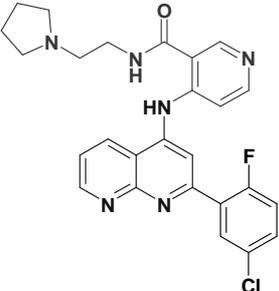
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
110		1,35	424	+++	+++
111		1,37	492	+++	+++
112		1,38	452	+++	+++
113		1,12	475	+++	+++

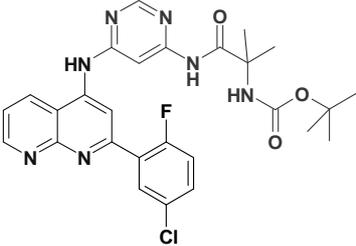
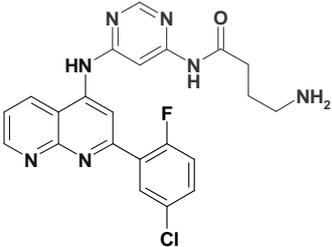
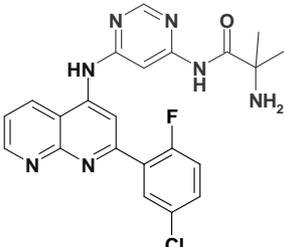
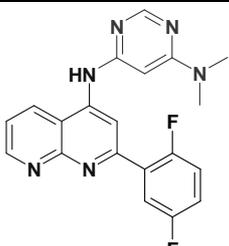
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
114		1,92	431	+++	++
115		1,19	458	+++	++
116		1,47	393	+	0
117		1,31	476	+++	+++

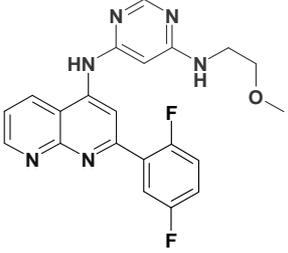
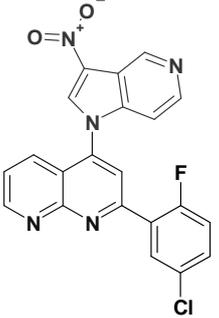
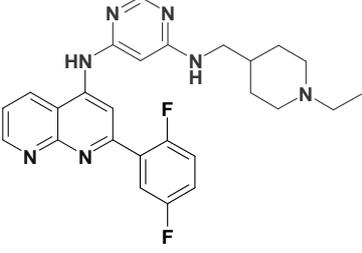
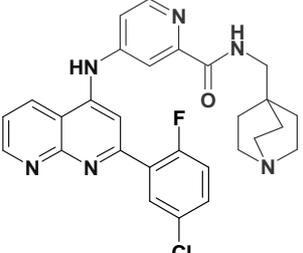
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
118		1,51	392	++	+
119		1,23	449	+	0
120		1,27	438	++	++
121		1,65	395	+++	+++

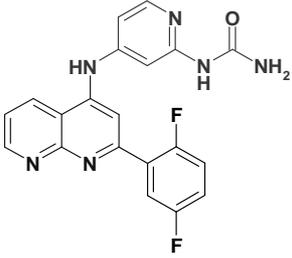
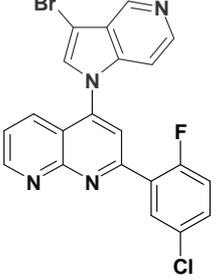
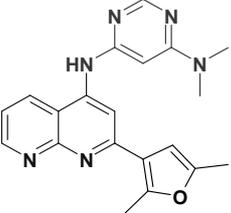
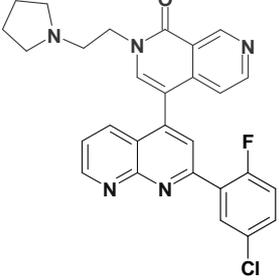
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
122		1,25	475	+	0
123		1,33	303	++	++
124		1,93	449	+	0
125		1,83	369	+++	+

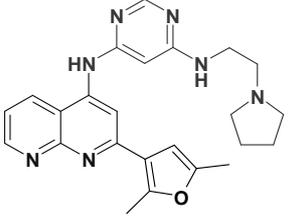
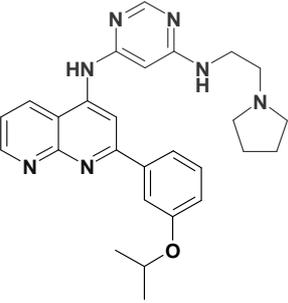
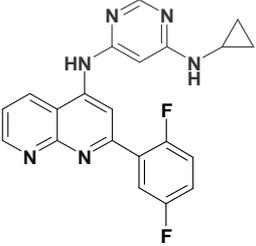
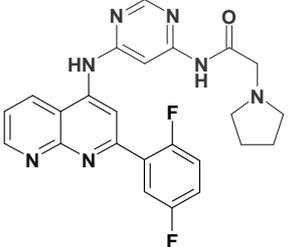
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
126		2,02	451	++	++
127		1,30	478	+	+
128		1,55	407	0	0
129		1,35	359	+++	++

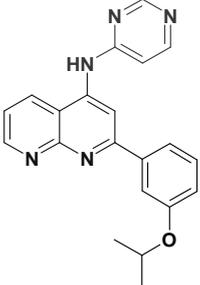
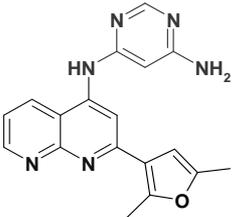
N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
130		1,77	496	+++	+++
131		2,04	552	+++	+++
132		1,16	491	+	+
133		1,18	491	+++	+++

N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
134		2,12	552	0	0
135		1,40	452	+++	++
136		1,40	452	++	++
137		1,56	379	0	0

N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
138		1,47	409	++	++
139		1,83	420	+++	+
141		1,23	476	+++	++
142		1,30	501		

N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
143		1,30	393	+++	+++
144		1,61	454	+++	+++
145		1,56	361	0	0
146		1,43	500	++	++

N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
147		1,22	430	+	0
148		1,39	470	0	+
149					
150					

N.º	Estructura	EM-CL M+H+ encontrados	EM-CL tR [min] método B	Actividad TβR (ejemplo 14) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM	Actividad TβR (ejemplo 13) 0 >10 μM + 1-10 μM ++ 0,1-1 μM +++ <0,1 μM
151					
152					

5 Son realizaciones muy preferidas aquellos compuestos de fórmula (I) y/o (II) con los números 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 60, 62, 63, 65, 67, 70, 71, 72, 73, 77, 78, 80, 81, 82, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 98, 99, 100, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 121, 125, 129, 130, 131, 133, 135, 139, 141, 143 y 144.

10 Los derivados naftiridina según la fórmula (I) y las materias primas para su preparación, respectivamente, se producen mediante métodos conocidos *per se*, como los descritos en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), es decir, en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones.

15 Varias referencias se refieren a la síntesis de [1,8]naftiridinas. El punto de partida para 2-alkil/aryl-3-alcóxicarbonil-[1,8]naftiridin-4-ona era el ácido 2-amino nicotínico (Zografos, J. Org. Chem. 66(12): 4413-4415 [2001]). La materia prima para 2,4-dihidroxi-[1,8]naftiridina (o sus tautómeros) pueden ser piridina que se transforma mediante aminación en la posición 2, como en la reacción de Chichibabin, para obtener 2-amino-piridina (McGill, Adv. Heterocycl. Chem. 44: 2-79 [1988]). También puede ser un producto intermedio el ácido 2-amino nicotínico, sus ésteres, sus amidas o su derivado nitrilo o trihalometilo. Adicionalmente, la transformación de un derivado de ácido nicotínico en posición 2, como una halogenación, para obtener derivados del ácido 2-halo nicotínico, por ejemplo, 20 proporcionará al experto en la materia un producto intermedio adecuado. Un compuesto intermedio tendrá el grupo amino en posición 2 modificado, o el siguiente producto intermedio puede ser un producto de reacción del equivalente funcional de 3-carboxílico. En varios métodos que parten de 2-aminopiridina se describe la síntesis de 2-alkil [1,8]naftiridin-4-onas (Naik, BioChemistry (India) 1(3): 126-132 (2007); Naik, Organic Chemistry (India) 3(3): 125-129 (2007); Barlin, Australian J. Chem. 37(5): 1065-1073 [1984]). La síntesis de [1,8]naftiridinas fue descrita 25 inicialmente por Koller, Chem. Ber. 60B: 407-410 (1927) a través de metil-2,4-dihidroxi-3-carboxilato, producido mediante el uso de 2-amino-metil-nicotinato y dietil-malonato, y seguido del tratamiento con una base fuerte y calor.

Un trabajo en paralelo para obtener otras [1,8]naftiridinas fue realizado por Seide, Chem. Ber. 59: 2465-2473 [1926]). Se describe 4-hidroxi-[1,8]naftiridin-2-ona como un subproducto de la reacción de 2-aminopiridina con diésteres malónicos que producen principalmente 4-hidroxi-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (Abass, Heteroatom Chem. 18(1): 19-27 [2007]). Los productos de la reacción de 4-hidroxi-pirido-pirimidin-2-ona se pueden usar para el reordenamiento a [1,8]naftiridinas o se pueden reordenar *in situ* (Schober, J. Heterocyclic Chem. 25(4): 1231-1236 [1988]).

Se ha descrito también el uso de 4-hidroxi-[1,8]naftiridin-2-ona (o sus tautómeros) para obtener nuevos derivados y su síntesis (Mohamed, J. Serb. Chem. Soc. 58(12): 1003-1009 [1993]).

También puede hacerse uso de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle. Si se desea, las materias primas se pueden formar *in situ* dejándolas en estado no aislado en la mezcla de reacción sin procesar, pero convirtiéndolas inmediatamente además en el compuesto según la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

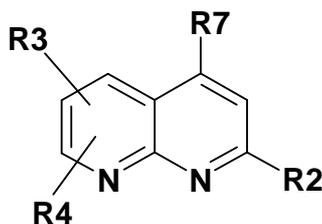
Las reacciones se realizan preferiblemente en condiciones básicas. Son bases adecuadas óxidos metálicos, por ejemplo, óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio, entre otros), hidróxidos de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, entre otros), alcoholatos metálicos alcalinos (etanolato de potasio y propanolato sódico, entre otros) y varias bases orgánicas (piperidina o dietanolamina, entre otros).

La reacción se realiza generalmente en un solvente inerte. Son solventes inertes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes. Se da especial preferencia al agua, THF, terc-butanol, terc-amiloalcohol, NMP, trietilamina y/o dioxano.

Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre unos minutos y 14 días; la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 y 140°C, normalmente entre -10 y 130°C, en especial preferiblemente entre 30 y 125°C.

La presente invención también se refiere a un proceso para la producción de compuestos de fórmula (I) que comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

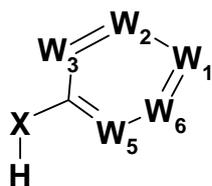


(IV)

donde R7 indica Hal, OY o NY; y

R2, R3, R4, Hal e Y tienen el significado que se define anteriormente,

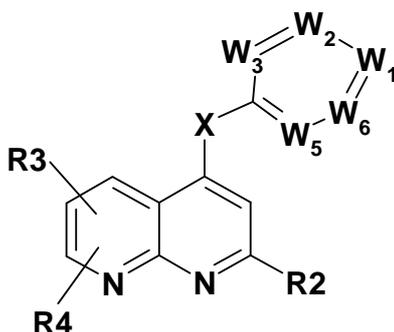
con un compuesto de fórmula (V)



(V)

donde X, R1, W1, W2, W3, W5 y W6 tienen el significado definido anteriormente con la condición de que se excluyan R1, R5 juntos,

5 para obtener un compuesto de fórmula (I)



(I)

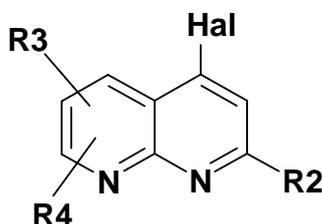
donde X, R1, R2, R3, R4, W1, W2, W3, W5 y W6 tienen el significado definido anteriormente con la condición de que se excluyan R1, R5 juntos,

10 y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

Los derivados naftiridina de fórmula (I) son accesibles a través de la ruta anterior. Las materias primas, que incluyen los compuestos de fórmulas (IV) y (V), son conocidas normalmente por los expertos en la materia, o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos.

15 Las materias primas preferidas son compuestos de fórmula (IV-A)



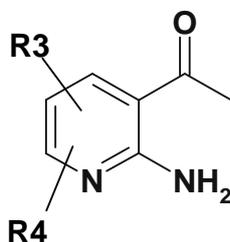
(IV-A)

donde R2, R3, R4 y Hal tienen el significado que se define anteriormente.

20 Otras materias primas preferidas son compuestos de fórmula (IV), especialmente compuestos de fórmula (IV-A), donde R2 indica fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN, NYY, OY, =O; y R3, R4, R7, Hal e Y tienen el significado que se define anteriormente.

En particular, los compuestos de fórmula (IV-A) son accesibles a través de dos rutas diferentes. En una primera realización de las rutas de síntesis, los compuestos de fórmula (IV-A) se pueden preparar mediante un proceso (A) que comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

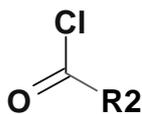


5

(VI)

donde R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

en un medio alcalino con un compuesto de fórmula (VII)

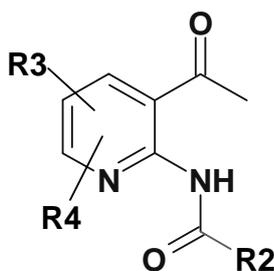


10

(VII)

donde R2 tiene el significado que se define anteriormente,

para obtener un compuesto de fórmula (VIII)

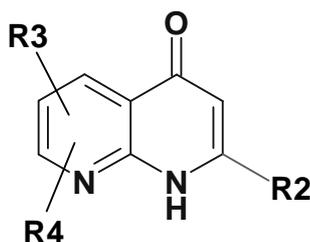


15

(VIII)

donde R2, R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

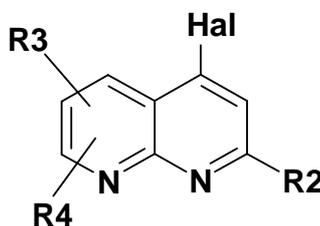
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) en un medio alcalino para obtener un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

donde R2, R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

- 5 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un agente de halogenación para obtener un compuesto de fórmula (IV-A)



(IV-A)

donde R2, R3, R4 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente

- 10 (d) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (IV-A) en una sal del mismo.

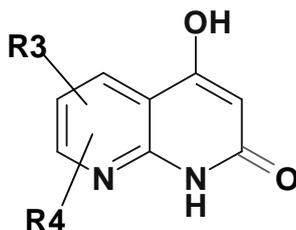
Más en detalle, partiendo de 2-amino-3-acetil-piridina de fórmula (VI) mediante la reacción de acetilación con un derivado aril/heteroaril-benzoico de fórmula (VII), como cloruro del ácido 6-metil piridin-2-carboxílico, se obtiene una 2-aroilamido-3-acetil-piridina de fórmula (VIII), como (3-acetil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, cuya ciclación bajo el tratamiento con una base fuerte, preferiblemente KOBut, para obtener 2-aril/hetaril-[1,8]naftiridin-4-onas de fórmula (IX), como 2-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,8]naftiridin-4-ona. La halogenación con SOHal₂, SO₂Hal₂, POHal₃ y/o PHal₅, donde Hal tiene el significado que se define anteriormente, preferiblemente Cl o Br, más preferiblemente POCl₃, proporciona un compuesto intermedio reactivo de fórmula (IV-A). Este último se usa para acoplamientos catalizados por una base fuerte, preferiblemente catalizadas por KOBut y/o catalizadas por Pd(0) de anilinas o hetarilaminas de fórmula (V), especialmente amino-piridinas, amino-pirimidinas como 4,6-diamino-pirimidina, o amino-triazinas, como en una reacción de Buchwald-Hartwig, para obtener compuestos finales de tipo (I), como [2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-(6-metil-pirimidin-4-il)-amina.

15

20

En una segunda realización de las rutas de síntesis, el compuesto de fórmula (IV-A) se puede preparar mediante un proceso (B) que comprende los siguientes pasos:

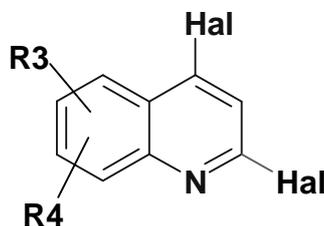
- (a) hacer reaccionar un agente de halogenación con un compuesto de fórmula (X)



(X)

25

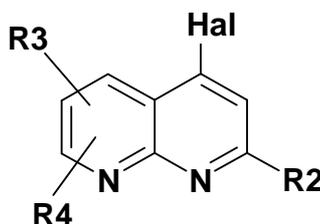
donde R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,
para obtener un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

5 donde R3, R4 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto seleccionado a partir del grupo de ácido borónico, éster borónico, compuestos orgánicos de estaño y triflatos de boro, cada uno de los cuales está sustituido por R2 con el significado que se define anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (IV-A)



10

(IV-A)

donde R2, R3, R4 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,
y opcionalmente

(c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (IV-A) en una sal del mismo.

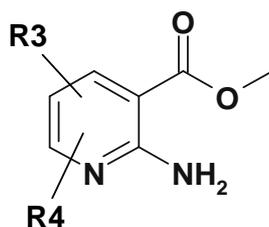
15 Más en detalle, 4-hidroxi-[1,8]naftiridinona de fórmula (X), o sus tautómeros, se transfieren a 2,4-halo-[1,8]naftiridina de fórmula (XI) mediante el tratamiento con uno o más agentes de halogenación, preferiblemente POCl₃ o POBr₃ y/o el correspondiente PHal₅, donde Hal tiene el significado que se define anteriormente. El tratamiento de 2,4-dihalo-[1,8]naftiridina de fórmula (X) utilizando la catálisis por Pd(0) con un ácido borónico o un éster borónico de tipo (i), o reacciones químicas similares con compuestos orgánicos de estaño de tipo (ii) o triflatos de boro de tipo (iii), produciendo una 2-aril/hetaril-4-halo-[1,8]naftiridina de fórmula (IV-A). Esta última se puede hacer reaccionar con una anilina/hetaril-amina de fórmula (V) para dar una 2-aril/hetaril-4-hetarilamino-[1,8]naftiridina, como 2-(2-fluoro, 5-cloro fenil)-4-(3-metoxi-piridil)-4-amino-[1,8]naftiridina.

20

Las materias primas del proceso (B), que incluyen los compuestos de fórmula (X), son conocidos normalmente por los expertos en la materia, o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos. En particular, los compuestos de fórmula (X) son accesibles a través de rutas diferentes. En una primera realización de las rutas de síntesis, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar mediante un proceso (C) que comprende los siguientes pasos:

25

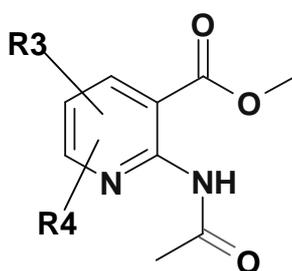
(a) hacer reaccionar un agente de acetilación con un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

donde R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

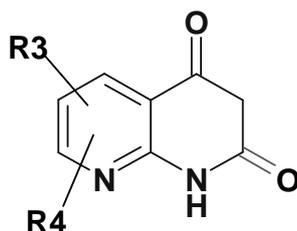
para producir un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

donde R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) en condiciones básicas para producir un compuesto de fórmula (X) o un tautómero de fórmula (X-A)



(X-A)

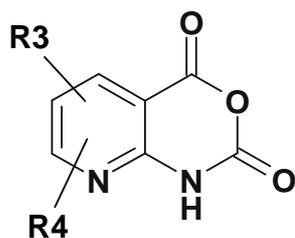
donde R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente

(c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (X-A) en una sal del mismo.

- 15 Más en detalle, partiendo de ésteres del ácido nicotínico de fórmula (XII), preparados a partir de ácido nicotínico mediante esterificación, mediante la reacción con agentes de acetilación, preferiblemente AcOEt, AcCl, Ac₂O, Ac-imidazol, acetil-morfolina, Ac-CN o ácido acético, en condiciones de acoplamiento (deshidratación), se obtienen derivados acetamido del éster nicotínico de fórmula (XIII), los cuales pueden ciclarse en condiciones básicas, por ejemplo, mediante el uso de KN(SiMe₃)₂ en un solvente como THF y/o tolueno, para producir tetrahydro-
- 20 [1,8]naftiridina-2,4-dionas de fórmula (X), o formas tautoméricas de fórmula (X-A) para ser procesadas adicionalmente como en el proceso B.

Los ésteres de fórmula (XII) se pueden producir por medio de alcoholisis de un compuesto de fórmula (XXIII),



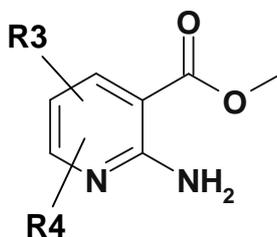
(XXIII)

donde R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

que se puede generar a partir de ácidos mediante técnicas de fosgenación.

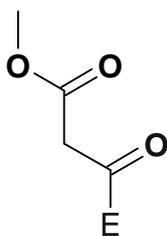
- 5 En una segunda realización de las rutas de síntesis, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar mediante un proceso (D) que comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

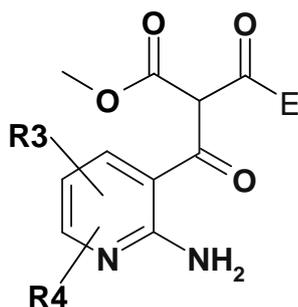
- 10 donde R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,
con un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

donde E indica OY o NY; e Y tiene el significado definido anteriormente,

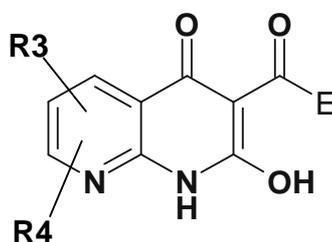
- 15 para obtener un compuesto de fórmula (XV)



(XV)

donde E indica OY o NY; e Y, R3 y R4 tienen el significado definido anteriormente,

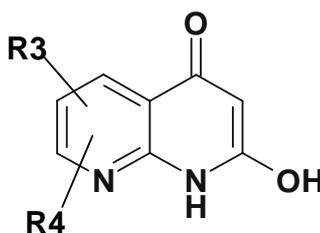
- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) en un solvente y en condiciones alcalinas para producir un compuesto de fórmula (XVI)



(XVI)

donde E indica OY o NY; e Y, R3 y R4 tienen el significado definido anteriormente,

- 10 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) en condiciones ácidas o alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (X) o un tautómero de fórmula (X-B)



(X-B)

donde R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente

- 15 (c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (X-B) en una sal del mismo.

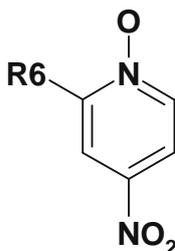
Más en detalle, partiendo del éster del ácido nicotínico de fórmula (XII) y la reacción con derivados del ácido malónico de fórmula (XIV) en presencia de un solvente y una base, se forman derivados acilo del ácido malónico de fórmula (XV), los cual puede ciclarse en condiciones básicas en un solvente para formar derivados del ácido tetrahidro-[1,8]naftiridina-2,4-diona-3-carboxílico o sus formas tautoméricas de fórmula (XVI). Tras la hidrólisis/saponificación ácida o alcalina y la descarboxilación, se forma 2-hidroxi-[1,8]naftiridin-4-ona de fórmula (X-B), o sus tautómeros, los cuales se pueden procesar adicionalmente como en el método B. Alternativamente, se pueden obtener las naftiridinonas de fórmulas (X), (X-A) y (X-B) a partir de la reacción de la piridin-4-il-amina correspondiente con cloruro del éster de ácido malónico (es decir, MeOCOCH₂COCl) o malonato de dietilo (es

20

decir, $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$, seguido de saponificación, por ejemplo, con NaOH, y la ciclación mediada por ácido polifosfórico (PPA).

5 En otro aspecto de la producción del derivado de naltiridina de fórmula (I), los compuestos de fórmula (V) son accesibles a través de la siguiente ruta. En una primera realización de la ruta de síntesis, las 4-amino-piridinas bisustituidas de fórmula (V) se pueden preparar mediante un proceso (E) que comprende los siguientes pasos:

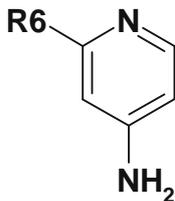
(a) hacer reaccionar 2-bromo-4-nitro-piridin-N-óxido con un compuesto de fórmula H-R6, donde R6 tiene el significado definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

10 donde R6 tiene el significado definido anteriormente,

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) en condiciones reductoras para obtener un compuesto de fórmula (V-A)



(V-A)

15 donde R6 tiene el significado definido anteriormente,

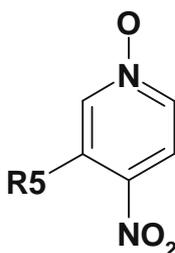
y opcionalmente

(c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (V-A) en una sal del mismo.

20 Más en detalle, la síntesis de 4-amino-piridinas bisustituidas se inicia, por ejemplo, a partir de 2-bromo-4-nitro-piridin-N-óxido comercial, que reacciona con un alcohol, fenol, amina o anilina en condiciones básicas para dar el compuesto de fórmula (XVII), como éteres o aminas, que se pueden reducir a los derivados 4-amino-piridina correspondientes de fórmula (V-A).

En una segunda realización de la ruta de síntesis, las 4-amino-piridinas trisustituidas de fórmula (V) se pueden preparar mediante un proceso (F) que comprende los siguientes pasos:

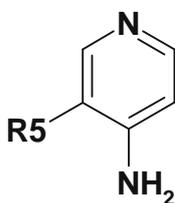
25 (a) hacer reaccionar 3-fluoro-4-nitro-piridin-N-óxido o el correspondiente derivado 3-bromo con un compuesto de fórmula H-R5, donde R5 tiene el significado definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (XVII)



(XVIII)

donde R5 tiene el significado definido anteriormente,

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII) en condiciones reductoras para obtener un compuesto de fórmula (V-B)



(V-B)

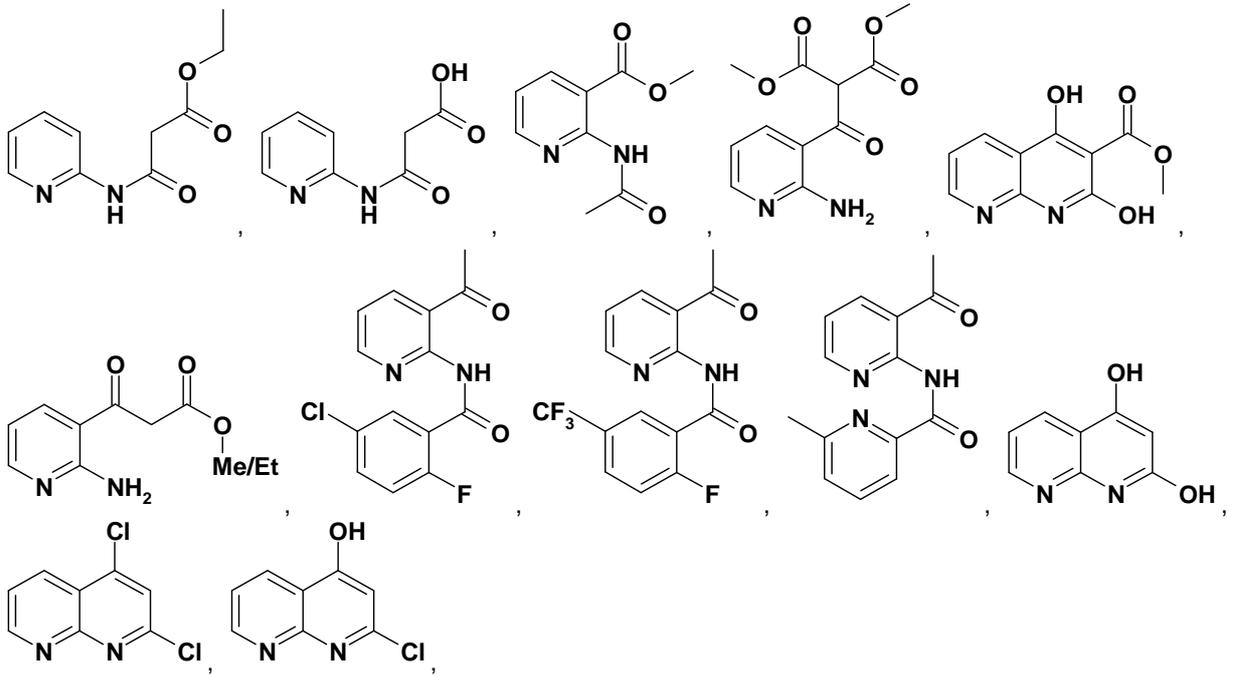
donde R5 tiene el significado definido anteriormente,

y opcionalmente

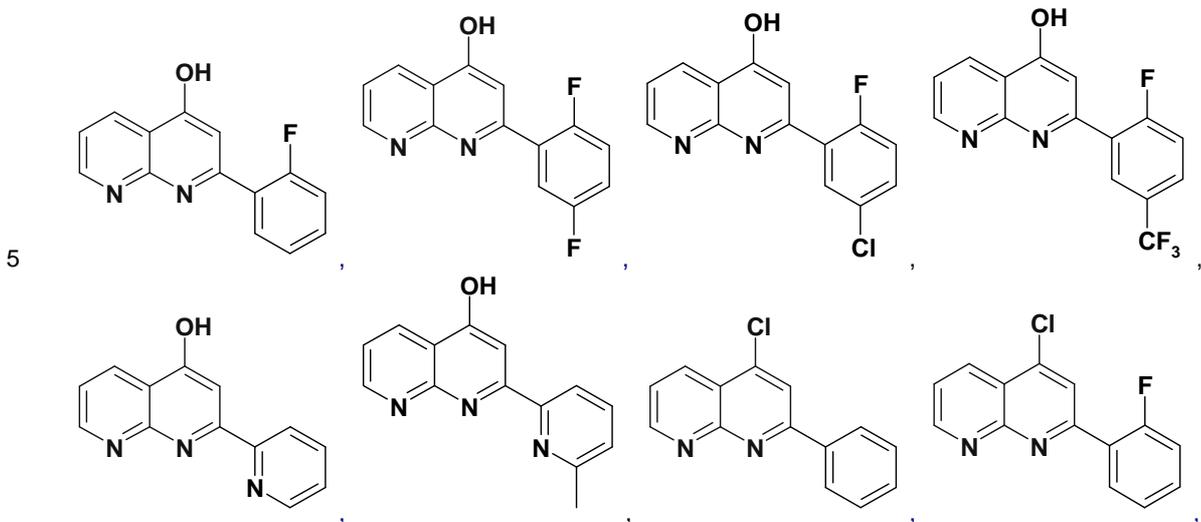
- 10 (c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (V-B) en una sal del mismo.

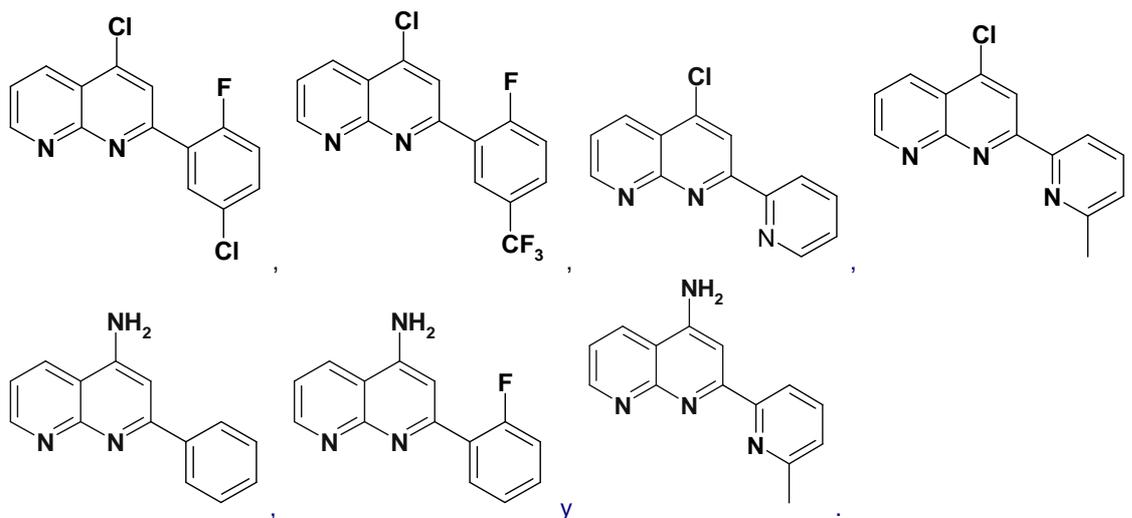
Más en detalle, la síntesis de 4-amino-piridinas trisustituidas se inicia, por ejemplo, a partir de 3-fluoro-4-nitropiridin-N-óxido comercial o el derivado 3-bromo correspondiente, que reacciona con un alcohol, fenol, amina o anilina en condiciones básicas para obtener el compuesto intermedio de fórmula (XVIII), como éteres o aminas, que se pueden reducir a los derivados de 4-amino-piridina trisustituidos correspondientes de fórmula (V-B).

- 15 En consecuencia, cualquier compuesto de fórmulas (IV) a (XVIII) se puede purificar, proporcionarse como producto intermedio y usarse como materia prima para la preparación de compuestos de fórmula (I). Se prefiere, sin embargo, que los compuestos de fórmulas (IV), (V), (IX), (X) y/o (XI), o subfórmulas de los mismos, se proporcionen como producto intermedio y se usen como materia prima para la preparación de compuestos de fórmula (I), más preferiblemente los compuestos de fórmulas (IV), (V), (IX) y/o (XI), o subfórmulas de los mismos, más preferiblemente los compuestos de fórmula (IV) y/o (V), o subfórmulas de los mismos. Los productos intermedios modelo muy preferidos para la producción de compuestos de fórmula (I) se seleccionan a partir del grupo de:
- 20

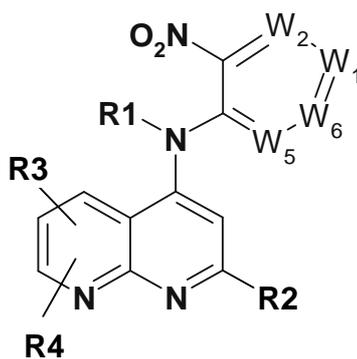


preferibilmente



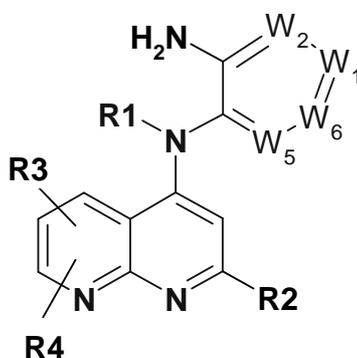


- 5 La reacción del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) da lugar a la adición al compuesto de fórmula (I). Más en detalle, el compuesto de fórmula (IV) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (V) usando una base fuerte, preferiblemente KOBut, o una reacción química con Pd(0), como en la reacción de Buchwald-Hartwig, para obtener un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente, la anilina de fórmula (V) se hace reaccionar para producir el compuesto original final de 2-R²-4-Het-amino-[1,8]naftiridina, donde R² y Het tienen el significado definido anteriormente.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser modificados, como por ejemplo hidrogenados o reducidos con un metal, para eliminar el cloro, o incorporarse en una reacción de sustitución, y/o ser transformados con un ácido o una base en una sal, preferiblemente con un ácido fuerte. Hay disponibles numerosos artículos y métodos que son útiles para un experto en la materia con respecto a química orgánica, estrategias y técnicas químicas, rutas de síntesis, protección de compuestos intermedios, procedimientos de escisión y purificación, aislamiento y caracterización.
- 15 Un experto en la materia conoce las modificaciones químicas generales. La halogenación de arilos o la sustitución de hidroxilo por halógenos de ácidos, alcoholes, fenoles y sus estructuras tautoméricas se puede realizar preferiblemente mediante el uso de POCl₃, o SOCl₂, PCl₅, SO₂Cl₂. En algunos casos también es útil el cloruro de oxalilo. Las temperaturas pueden variar desde 0°C a reflujo, dependiendo de la reacción para halogenar una estructura piridona o un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. El tiempo también se ajustará de minutos a varias
- 20 horas o incluso toda la noche. De forma similar, la alquilación, la formación de éter, la formación de éster y la formación de amida son conocidas por los expertos en la materia. La arilación con ácidos arilborónicos se puede realizar en presencia de un catalizador Pd, un ligando apropiado y una base, preferiblemente una sal carbonato, fosfato o borato de sodio, potasio o cesio. Se pueden usar bases orgánicas, como Et₃N, DIPEA o el DBU más básico. Los solventes pueden variar también, de tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, alcoholes, DMF, DMA,
- 25 NMP, acetonitrilo, en algunos casos incluso agua, y otros. Los catalizadores usados normalmente como Pd(PPh₃)₄, o precursores de catalizadores Pd(0) de tipo Pd(OAc)₂ o PdCl₂ han avanzado a catalizadores más complejos con ligandos más eficaces. En arilaciones C-C, en lugar de ácidos borónicos y ésteres (acoplamiento de Stille), son útiles las sales aril-trifluoroborato de potasio (acoplamiento de Suzuki-Miyaura), órgano-silanos (acoplamiento de Hiyama), reactivos de Grignard (Kumada), organilos de cinc (acoplamiento de Negishi) y organilos de estaño (acoplamiento de Stille). Esta experiencia se puede transferir a N y O-arilaciones. Hay disponibles numerosos
- 30 artículos y métodos que son útiles para los expertos en la materia con respecto a la N-arilación e incluso a anilinas deficientes en electrones (Biscoe y col. JACS 130: 6686 [2008]), y con anilinas y cloruros de arilo (Fors y col. JACS 130: 13552 [2008]), así como para O-arilación usando catálisis por Cu y catálisis por Pd.
- 35 En un método de síntesis para 4-amino-N-heteroaril-[1,8]naftiridinas trisustituidas, los compuestos modificados de fórmula (I) se pueden preparar mediante un proceso (G) que comprende los siguientes pasos:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX)



(XIX)

donde W1, W2, W5, W6, R1, R2, R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,
en condiciones reductoras para obtener un compuesto de fórmula (XX)

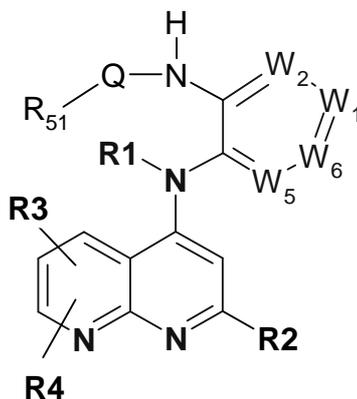


5

(XX)

donde W1, W2, W5, W6, R1, R2, R3 y R4 tienen el significado que se define anteriormente,

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) en condiciones de acilación para obtener un compuesto de fórmula (XXI)



10

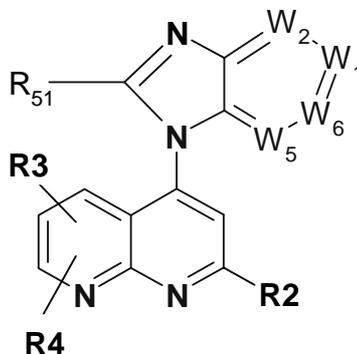
(XXI)

donde Q indica -CO-, -SO₂-, -NY-CO-, -CO-NY-, -OCO-, NY-SO₂ o un enlace;

R₅₁ indica Y, -Alq-NYY, -Alq-OY, Het³, -CO-R₂ o -CO-Het²; y

W1, W2, W5, W6, R1, R2, R3, R4, Y, Alq, Het² y Het³ tienen el significado definido anteriormente,

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) en condiciones de acilación seguido de condiciones ácidas para obtener un compuesto de fórmula (XXII)



5

(XXII)

donde R51 indica Y, -Alq-NYY, -Alq-OY, Het³, -CO-R2 o -CO-Het²; y

W1, W2, W5, W6, R2, R3, R4, Y, Alq, Het² y Het³ tienen el significado definido anteriormente,

y opcionalmente

(d) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (XXII) en una sal del mismo.

10 Más en detalle, se puede usar 3-nitro-piridin-4-il-amina y derivados similares para sintetizar

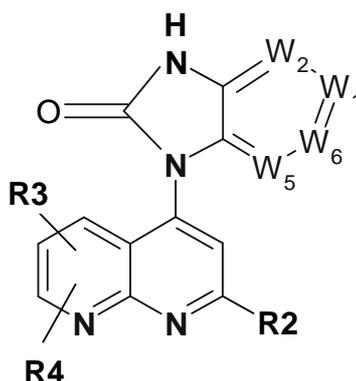
2-R2-4-(3-nitro-piridin-4-il-amino)-naftiridinas de fórmula (XIX), como [2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3-nitro-piridin-4-il]-amina, a partir de un compuesto intermedio apropiado de fórmula (IV), como 4-cloro-2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina, en condiciones básicas, como con ayuda de KOBu^t o bajo catálisis por Pd(0). Tras la reducción de la función 3-nitro, el compuesto 3-amino puede ser modificado, como por ejemplo

15 alquilado, carbaminado, sulfamidado, sultamizado o acilado y, consecutivamente, bencimidazoilado mediante el cierre del anillo utilizando tanto grupos 3-amino como 4-amino. Especialmente, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar en condiciones de acilación con un derivado del ácido carboxílico activado, especialmente un cloruro, anhídrido, un éster activo, un derivado de ácido sulfónico activado, un carbonato o un isocianato. Posteriormente, el compuesto de fórmula (XXI) resultante se hace reaccionar en condiciones de acilación con un

20 derivado de ácido carboxílico activado, seguido del tratamiento con ácido para ciclar la amida formada inicialmente al imidazol correspondiente.

Alternativamente, se puede usar una reacción de cierre de anillo con derivados de ácido carbónico, preferiblemente carbonildiimidazol, para la síntesis de urea cíclica, como para 1-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona, que comprende los siguientes pasos:

25 (a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con un derivado de ácido carbónico para obtener un compuesto de fórmula (XXII-A)



(XXII-A)

y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (XXII-A) en una sal del mismo.

- 5 En el paso final de los procesos anteriores, se proporciona opcionalmente una sal del compuesto según las fórmulas (I) a (XXII), preferiblemente la fórmula (I). Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no sales. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención se preparan, en su mayor parte, por métodos convencionales. Si el compuesto según la invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se incluyen igualmente las sales de aluminio de los compuestos según la invención. En el caso de determinados compuestos según la invención, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y benenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin embargo, esto no representa restricción alguna.

35 Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que las expresiones «sal farmacéuticamente aceptable» y «sal fisiológicamente aceptable», que se usan indistintamente en este documento, en la conexión presente se refieren a un principio activo que comprende un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, en especial si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada anteriormente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía previamente y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

45 También es objeto de la presente invención el uso de compuestos según la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la inhibición de proteínas que consumen ATP, especialmente quinasas. El término «inhibición» indica cualquier reducción en la actividad quinasa, lo que se basa en la acción de los compuestos de la invención específicos capaces de interactuar con la quinasa diana de manera que se haga posible el reconocimiento, unión y bloqueo. Los compuestos se caracterizan por dicha alta afinidad por al menos una quinasa

que se asegure una unión fiable y preferiblemente un bloqueo completo de la actividad quinasa. Más preferiblemente, las sustancias son mono-específicas para garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido de la quinasa diana única elegida. En el contexto de la presente invención, el término «reconocimiento», sin estar limitado a ello, se refiere a cualquier tipo de interacción entre las sustancias específicas y la diana, especialmente asociación o unión covalente o no covalente, como por ejemplo un enlace covalente, interacciones hidrófobas/hidrófilas, fuerzas de van der Waals, pares de iones, enlaces de hidrógeno, interacciones ligando-receptor y similares. Dicha asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas como péptidos, proteínas o secuencias nucleotídicas. La presente interacción receptor/ligando se caracteriza por una alta afinidad, alta selectividad y una reactividad mínima o incluso nula con otras moléculas diana para excluir efectos nocivos y perjudiciales en los sujetos tratados.

En una realización de la presente invención, las quinasas pertenecen al grupo de tirosina quinasas y de serina/treonina quinasas. En una realización preferida de la invención, las quinasas se seleccionan a partir del grupo de TGF-beta, PDK1, Met, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta, MKK1, GCK, HER4, ALK1, ALK2, ALK4, ALK5 y TbR de tipo II. Es más preferible inhibir las serina/treonina quinasas. La quinasa más preferida que se desea inhibir es el receptor quinasa TGF-beta.

Las quinasas se inhiben especialmente al 50% si la concentración de los compuestos es inferior a 10 μM , preferiblemente menos de 1 μM , más preferiblemente menos de 0,1 μM . Dicha concentración también se conoce como IC_{50} .

Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos, por ejemplo ensayos como los que se describen en este documento. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibitorio que normalmente está documentado por valores de IC_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

Como se describe en este documento, estas vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades. En consecuencia, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización mediante la interacción con una o más de dichas vías de señalización. La presente invención, por tanto, se refiere a compuestos según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de las vías de señalización descritas en este documento, preferiblemente de la vía de señalización de TGF- β .

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante análisis *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente como para permitir que los principios activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El análisis *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de una muestra de biopsia. A continuación, se cuentan las células viables que quedan tras el tratamiento.

Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos idóneos, por ejemplo modelos de cultivo celular (p. ej., Khwaja y col., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (p. ej., White y col., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de etapas en concreto de la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interactúan para modular la señal (p. ej., Stephens y col., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser útiles como reactivos para el análisis de vías de transducción de señales dependientes de quinasas en modelos animales y/o de cultivo celular o en las enfermedades mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad quinasa es una técnica bien conocida por los expertos en la materia. Los sistemas de análisis genéricos para la determinación de la actividad quinasa usando sustratos, por ejemplo histona (p. ej., Alessi y col., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina, se describen en la literatura (p. ej., Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores quinasa se dispone de diversos sistemas de análisis. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo FlashPlate, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γATP . En presencia de un compuesto inhibitorio, se puede detectar una señal radioactiva reducida, o ausencia completa de señal. Adicionalmente, las

5 tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET, por sus siglas en inglés) y de polarización fluorescente (PF) son adecuadas para los métodos de ensayo (Sills y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos no radiactivos de ensayo tipo ELISA usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-Ac). El fosfo-Ac se une solo al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar mediante quimioluminiscencia usando un anticuerpo secundario antioveja conjugado con peroxidasa.

10 El uso según los párrafos previos de la memoria descriptiva se realiza *in vitro*. La inhibición se puede controlar mediante técnicas descritas en el transcurso de la presente memoria descriptiva. El uso *in vitro* se puede aplicar preferiblemente a muestras de humanos que sufren de cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, inflamación y trastornos de curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, óseo, SNC y/o SNP. El análisis de varios compuestos específicos y/o derivados de los mismos hace posible la selección de ese principio activo que es más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La tasa de dosis *in vivo* del derivado elegido se preajusta de forma ventajosa a la susceptibilidad de la quinasa y/o a la gravedad de la enfermedad del sujeto en concreto con respecto a los datos obtenidos *in vitro*. Por tanto, la eficacia terapéutica se potencia considerablemente. Asimismo, las consecuentes explicaciones de la presente memoria descriptiva referentes al uso de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico se considera válido y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la actividad quinasa si es conveniente.

20 La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención, y/o derivados, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente utilizable, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

25 En el significado de la invención, un «adyuvante» indica cada sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra el principio activo de la invención si se administra simultánea, contemporánea o secuencialmente. Los adyuvantes conocidos para soluciones para inyección son, por ejemplo, composiciones de aluminio, como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, como QS21, muramildipéptido o muramiltripéptido, proteínas, como gamma interferón o TNF, M59, escualeno o polioles.

En consecuencia, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) y/o sales del mismo fisiológicamente aceptables junto con adyuvantes tolerables farmacéuticamente.

30 Un «medicamento», «composición farmacéutica» o «formulación farmacéutica» en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos que se pueden usar en la profilaxis, terapia, seguimiento o tratamiento posoperatorio de pacientes que sufren enfermedades, las cuales están asociadas con la actividad quinasa, de tal forma que se pueda establecer, al menos temporalmente, una modificación patogénica de su afección general o de la afección de regiones en particular.

35 Asimismo, el principio activo puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico mediante el uso de más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro fármaco como principio activo, que es otro compuesto de fórmula (I) o un compuesto con un esqueleto estructural diferente. Los principios activos se pueden usar simultánea o secuencialmente.

40 Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con agentes antineoplásicos conocidos. Estos fármacos antineoplásicos conocidos incluyen los siguientes: (1) moduladores de receptores de estrógenos, (2) moduladores de receptores de andrógenos, (3) modulares de receptores retinoides, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son particularmente idóneos para su administración al mismo tiempo que la radioterapia. Se han descrito en la técnica los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con la radioterapia (véase el documento WO 00/61186).

45 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (como bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (como bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (como subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Dichas formulaciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo combinando el principio activo con los excipientes o adyuvantes.

55 La composición farmacéutica de la invención se produce de una forma conocida usando vehículos sólidos o líquidos, diluyentes y/o aditivos comunes y adyuvantes habituales para ingeniería farmacéutica y con una dosis

apropiada. La cantidad de material excipiente que se puede combinar con el principio activo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Entre los excipientes adecuados se incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes vías de administración, como enteral (p. ej., oral), parenteral o aplicación tópica, y que no reaccionan con los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos. Son ejemplos de excipientes adecuados el agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, por ejemplo, lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes, como por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o *mousses*; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral se incluyen soluciones estériles para inyección acuosas o no acuosas que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se desea tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas o viales sellados, y conservarse en estado liofilizado, de modo que solo es necesario la adición del líquido transportador estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con el protocolo se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Huelga decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener sabores.

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se administra por vía oral o parenteral, más preferiblemente oral. En particular, el principio activo se proporciona en forma hidrosoluble, como una sal farmacéuticamente aceptable, que se supone incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Además, los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos se pueden liofilizar y los liofilizados resultantes pueden usarse, por ejemplo, para producir preparaciones para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden comprender compuestos auxiliares, como proteínas transportadoras (p. ej., albúmina sérica), lubricantes, conservantes, estabilizantes, cargas, agentes quelantes, antioxidantes, solventes, agentes de unión, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para influir en la presión osmótica), sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y uno o más principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas. Los aditivos son bien conocidos en la técnica y se utilizan en diferentes formulaciones.

Los términos «cantidad eficaz». «dosis eficaz» o «osis» se usan indistintamente en este documento e indican una cantidad del compuesto farmacéutico que tiene un efecto profiláctica o terapéuticamente relevante sobre una enfermedad o patología, es decir, que causa en un tejido, sistema, animal o humano la respuesta biológica o médica buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o un médico. Un «efecto profiláctico» reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso previene la aparición de una enfermedad. Un «efecto terapéuticamente relevante» alivia en cierto grado uno o más síntomas de una enfermedad o recupera la normalidad parcial o completamente de uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de la enfermedad o patología. Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, comparada con un sujeto concreto que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios, o también la reducción de la progresión de una enfermedad, dolencia o trastorno. La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La dosis o intervalo de dosis correspondiente para la administración de la composición farmacéutica según la invención es suficientemente alta como para conseguir el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducción de los síntomas de las enfermedades, cáncer y/o enfermedades fibróticas mencionados anteriormente. Se entenderá que el nivel de dosis, frecuencia y período de administración específicos para cualquier humano en particular dependerá de diversos factores como la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento y vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular a la que se aplica la terapia específica. Usando medios y métodos bien conocidos, un experto en la materia puede determinar la dosis exacta mediante la experimentación habitual. Las explicaciones previas de la presente memoria descriptiva son válidas y aplicables sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I) si es conveniente.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. La concentración del principio profiláctica o terapéuticamente activo en la formulación puede variar de aproximadamente el 0,1 al 100% en peso.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en dosis de aproximadamente 0,5 a 1000 mg, más preferiblemente entre 1 y 700 mg, más preferiblemente entre 5 y 100 mg por unidad de dosis. Generalmente, dicho intervalo de dosis es apropiado para la incorporación diaria total.

5 En otros términos, la dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal. La dosis específica para cada paciente depende, sin embargo, de una gran variedad de factores como ya se ha descrito en la presente memoria descriptiva (p. ej., dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente). Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parciales, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un

10 proceso que sea en general conocido en la técnica farmacéutica.

Aunque, en última instancia, el médico o veterinario responsable del tratamiento tiene que determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención teniendo en cuenta numerosos factores (p. ej., la edad y el peso del animal, la afección concreta que requiere tratamiento, la gravedad de la enfermedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto según la

15 invención para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de colon o de mama, está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y normalmente en particular en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. De este modo, la cantidad real diaria para un mamífero adulto con un peso de 70 kg está normalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como dosis única al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (como por ejemplo, dos, tres,

20 cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede asumirse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención puede emplearse como medicamento en medicina humana y veterinaria. Según la invención, los compuestos de fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son adecuados para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están

25 causadas, mediadas y/o se propagan por una actividad quinasa. Se prefiere especialmente que las enfermedades se seleccionen a partir del grupo de cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, trastornos neurodegenerativos, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la curación de

30 heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, óseo, SNC y/o SNP. Debe entenderse que el huésped del compuesto se incluye en el alcance de protección de la presente invención.

Se da especial preferencia al tratamiento y/o control de un tumor y/o enfermedad cancerosa. El tumor se selecciona preferiblemente a partir del grupo de tumores del epitelio escamoso, vejiga, estómago, riñones, cabeza, cuello,

35 esófago, cuello uterino, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, aparato urogenital, sistema linfático, laringe y/o pulmón.

El tumor además se selecciona preferiblemente a partir del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón microcíticos, cáncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama. Además, se da preferencia al tratamiento y/o control de un tumor de la sangre y del sistema inmunológico, más preferiblemente para el tratamiento y/o control de un tumor seleccionado a partir del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia

40 mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica. Dichos tumores se pueden designar también como cánceres en el sentido de la invención.

En una realización más preferida de la invención, los tumores anteriormente mencionados son tumores sólidos.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I) se aplican para el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades retrovirales o para la producción de un medicamento para el

45 control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades retrovirales, respectivamente, preferiblemente de enfermedades inmunes retrovirales, más preferiblemente una infección por VIH. El agente se puede administrar para reducir la probabilidad de infección o para prevenir la infección de un mamífero con un retrovirus y la aparición de la enfermedad por anticipado, o para tratar la enfermedad causada por el agente infeccioso. Especialmente, se pueden reducir y/o prevenir las últimas etapas de internalización del virus. Es la intención de una inoculación

50 profiláctica reducir la probabilidad de infección o prevenir la infección con un retrovirus después de la infiltración de representantes víricos únicos, por ejemplo, en un herida, de modo que la posterior propagación del virus se reduzca estrictamente, o incluso se inactive por completo. Si ya se ha producido la infección del paciente, se realiza una administración terapéutica para inactivar al retrovirus presente en el organismo o para detener su propagación. Se pueden combatir con éxito numerosas enfermedades retrovirales mediante la aplicación de compuestos de la

55 invención, especialmente SIDA causado por el VIH.

Los compuestos naftiridina según la presente invención son también útiles contra enfermedades seleccionadas a partir del grupo de enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, síndromes asociados con fibrosis pulmonar, trastornos vasculares del colágeno, enfermedades oculares, formación de

cicatrices hipertróficas o excesivas en la dermis, trastornos del tubo digestivo, cicatrización crónica del peritoneo, enfermedades neurológicas, enfermedades de las articulaciones, enfermedades que se benefician de la mejora de la función pulmonar y enfermedades debidas a una respuesta proinflamatoria, respuesta fibroproliferativa o ambas.

5 Pueden además emplearse compuestos de fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos como compuestos intermedios para la preparación de principios activos de medicamentos adicionales. El medicamento se prepara preferiblemente de forma no química, por ejemplo, combinado el principio activo con al menos un vehículo o excipiente sólido, fluido y/o semifluido, y opcionalmente junto con uno o más principios activos adicionales en una forma farmacéutica apropiada.

10 En otra realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptable de los mismos se usan para la producción de un preparado de combinación para el control o tratamiento profiláctico y/o terapéutico de tumores sólidos, en el que el preparado de combinación comprende una cantidad eficaz de un principio activo seleccionado entre el grupo de (1) moduladores de receptores de estrógenos, (2) moduladores de receptores de andrógenos, (3) modulares de receptores retinoides, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) otros inhibidores de la angiogénesis.

15 Los compuestos de fórmula (I) según la invención se pueden administrar antes o después de la aparición de una enfermedad, actuando una o varias veces como terapia. Los medicamentos mencionados anteriormente del uso de la invención se usan especialmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierto grado uno o más síntomas de una enfermedad autoinmune o recupera la normalidad parcial o completamente de uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de la enfermedad o patología. El control se considera una clase de tratamiento siempre que los compuestos se administren en distintos intervalos, por ejemplo, para reforzar la respuesta y erradicar completamente los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se puede aplicar el compuesto idéntico o compuestos diferentes. El medicamento también se puede usar para reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso prevenir el inicio de enfermedades asociadas con el aumento de la actividad quinasa por anticipado o para tratar los síntomas iniciales y continuos. Las enfermedades de interés para la invención son preferiblemente cáncer y/o enfermedades fibróticas. En el significado de la invención, el tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto tiene alguna condición previa para las afecciones fisiológicas o patológicas mencionadas anteriormente, como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad padecida previamente.

20 La explicación previa de la presente memoria descriptiva referente a la composición farmacéutica es válida y aplicable sin restricciones al uso de compuestos según la fórmula (I) y sus sales para la producción de un medicamento y/o preparado de combinación para la profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades.

25 En el alcance de la presente invención, se proporcionan por primera vez compuestos hetarilaminonaftiridina nuevos de fórmula (I). Los compuestos de la invención se dirigen de forma potente y/o selectiva a proteínas que consumen ATP como quinasas, especialmente a receptores quinasa del TGF β . Los compuestos de fórmula (I) y los derivados de los mismos se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajos costes de fabricación y una manipulación fácil. Estas características constituyen la base de una acción reproducible, en la que se incluye la falta de reactividad cruzada, y de una interacción fiable y segura con sus estructuras diana correspondientes. La presente invención también comprende el uso de derivados de la presente hetarilaminonaftiridina en la inhibición, la regulación y/o la modulación de la cascada de señalización de las quinasas, especialmente del receptor quinasa del TGF β , que se puede aplicar de forma ventajosa como herramienta de investigación y/o diagnóstico.

35 Además, los medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones mediadas por quinasas es una nueva estrategia prometedora para un amplio espectro de terapias que causan una reducción directa e inmediata de los síntomas en el hombre y en animales. El impacto es un beneficio especial para combatir de forma eficaz varias enfermedades, como cáncer, inflamación y/o enfermedades fibróticas, solos o en combinación con otros tratamientos antineoplásicos, antiinflamatorios o antifibróticos. Además de los cuadros clínicos mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos también son útiles para el diagnóstico y el tratamiento de cualquier enfermedad debida a la señalización quinasa del TGF β , especialmente asociada con la proliferación celular y la migración celular que se quiere inhibir. Los inhibidores de bajo peso molecular se aplican por sí mismos y/o en combinación con mediciones físicas para el diagnóstico de la eficacia de cualquier método de tratamiento, como cirugía, inmunoterapia, radioterapia y/o quimioterapia; esta última significa una terapia dirigida con cualquier NME (es decir, NCE y/o NBE) como monoterapia y/o politerapia objetivo/no objetivo.

50 Debido a su sorprendente inhibición potente y/o selectiva de enzimas que regulan los procesos celulares mediante la transferencia de grupos fosfato del ATP a proteínas, los compuestos de la invención pueden administrarse de

5 forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos farmacológicos adversos. Adicionalmente, la alta selectividad de la inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí misma independientemente de la dosis aplicada.

Todas las referencias citadas en este documento se incorporan por referencia en la descripción de la presente invención.

10 Debe entenderse que esta invención no se limita a los compuestos, composiciones farmacéuticas, usos y métodos en particular descritos en este documento y, por supuesto, como tal pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en este documento tiene el propósito únicamente de describir realizaciones en particular y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define solo por las reivindicaciones adjuntas. Como se usa en este documento, incluidas las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de palabras como «un», «una», «el» y «la» incluyen sus correspondientes referentes plurales, salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a «un compuesto» incluye un único o varios compuestos diferentes, y las referencias a «un método» incluye la referencia a pasos o métodos equivalentes conocidos por los expertos en la materia, y así sucesivamente. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto en la materia a la cual pertenece esta invención.

20 Las técnicas que son esenciales según la invención se describen en detalle en la memoria descriptiva. Otras técnicas que no se describen en detalle corresponden a métodos convencionales conocidos que son bien conocidos por los expertos en la materia, o las técnicas se describen con más detalle en las referencias, solicitudes de patente o literatura convencional citadas. Aunque se pueden usar en la práctica o análisis de la presente invención métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, los ejemplos adecuados son los descritos a continuación. Los siguientes ejemplos se proporcionan a título de ilustración y no a título de limitación. En los ejemplos se utilizan reactivos y tampones convencionales que están exentos de actividades contaminantes (siempre que sea práctico). En particular, los ejemplos son para ser realizados de modo que no se limiten a las combinaciones de características demostradas explícitamente, sino que las características del ejemplo pueden combinarse de nuevo sin restricciones si el problema técnico de la invención se resuelve.

30 En los ejemplos siguientes, «proceso convencional» significa que se añadió agua si era necesario, se ajustó el pH, si era necesario, a un valor entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrajo con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Los valores de R_f se determinaron en gel de sílice. El eluyente fue acetato de etilo/ metanol 9:1.

Método A de CL-EM / Sistema 2 de CL

35 Espectro de masas: MH⁺; instrumento de Agilent serie 1100; electropulverización modo positivo; barrido 85-1000 m/z; fragmentación por voltaje variable; temperatura del gas 300°C; solventes Lichrosolv calidad Merck KGaA

Columna de CL: Chromolith Speed ROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²

Eluyente A: Ácido trifluoroacético al 0,1% en agua

Eluyente B: Ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo

40 Gradiente: Del 4% al 100% de solvente B en 2,6 minutos

Flujo: 2,4 ml/min

Detección de UV: 220 nm

Método B de CL-EM / Sistema 1 de CL

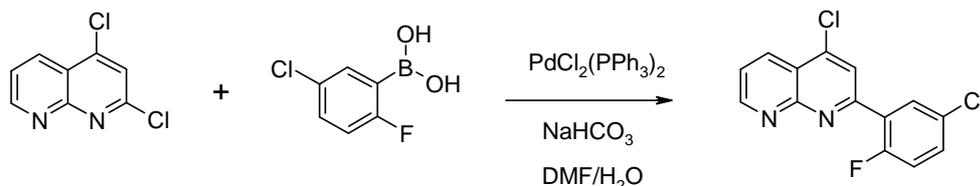
45 Espectro de masas: MH⁺; instrumento de Agilent serie 1100; electropulverización modo positivo; barrido 85-1000 m/z; fragmentación por voltaje variable; temperatura del gas 300°C; solventes Lichrosolv calidad Merck KGaA

Columna de CL: Chromolith Speed ROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²

Eluyente A: Ácido fórmico al 0,05% en agua

Eluyente B: Ácido fórmico al 0,04% en acetonitrilo
 Gradiente: Del 4% al 100% de solvente B en 2,8 minutos más 0,5 min poslavado al 100% de B
 Flujo: 2,4 ml/min
 Detección de UV: 220 nm

5 **EJEMPLO 1:** Síntesis de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina



10 Se calentó una solución de 9,95 g (50,0 mmol) de 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina (descrito por Koller, Chemische Berichte 60: 407 [1927]), 8,72 g (50,0 mmol) de ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico y 5,04 g (60,0 mmol) de bicarbonato sódico en 100 ml de DMF y 50 ml de agua a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 701 mg (1,0 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla se agitó durante 16 h a 80°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el filtrado se recogió por filtración, se secó al vacío y se recristalizó con 2-propanol. Esto produjo 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina como cristales amarillentos; HPLC-EM: 2,49 min, [M+H] 293.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 9,14 (dd, J=4,2, 1,9, 1H), 8,56 (dd, J=8,3, 1,9, 1H), 8,37 (dd, J=6,8, 2,7, 1H), 8,10 (d, J=1,6, 1H), 7,56 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,36 (ddd, J=8,7, 4,2, 2,8, 1H), 7,10 (dd, J=10,9, 8,8, 1H).

15 Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma similar:

4-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,30 min, [M+H] 259;

4-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,29 min, [M+H] 259;

4-cloro-2-(3-cloro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,44 min, [M+H] 275;

4-cloro-2-(3-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,49 min, [M+H] 309;

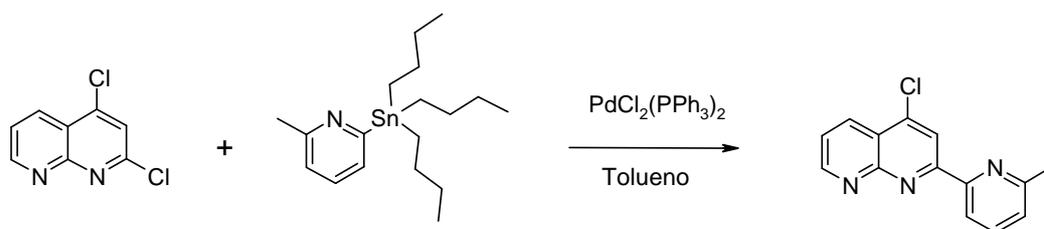
20 4-cloro-2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,52 min, [M+H] 327;

4-cloro-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,45 min, [M+H] 295;

4-cloro-2-(2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,63 min, [M+H] 343;

4-cloro-2-(2,5-difluoro-fenil)-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,32 min, [M+H] 277.

EJEMPLO 2: Síntesis de 4-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridina



25

Se calentó una solución de 1,69 g (8,47 mmol) de 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina y 3,24 g (8,47 mmol) de 6-metil-2-(tributilestaño)-piridina en 8,5 ml de tolueno bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C. A continuación se añadieron 178 mg (0,254 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla se agitó durante 16 h a 80°C y, a continuación, se enfrió a 0°C en un baño de hielo. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno

y éter de petróleo enfriados en hielo y se secó al vacío. Esto produjo 4-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridina como agujas afieltradas de color gris; HPLC-EM: 2,25 min, [M+H] 256.

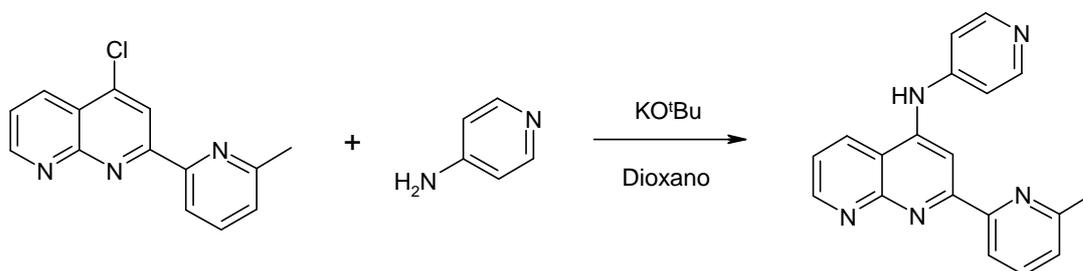
RMN ^1H (CDCl_3): δ [ppm] = 2,71 (s, 3H), 7,29 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J_1=8,3$ Hz, $J_2=4,1$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,66 (dd, $J_1=8,1$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,2 (dd, $J_1=4,1$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 1H).

5 Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma similar:

4-cloro-2-pirazin-2-il-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 1,99 min, [M+H] 243;

4-cloro-2-piridin-2-il-[1,8]naftiridina; HPLC-EM: 2,06 min, [M+H] 242.

EJEMPLO 3: Síntesis de 2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 03)



10 A una solución de 189 mg (0,739 mmol) de 4-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridina y 76,5 mg (0,813 mmol) de 4-aminopiridina en 2 ml de dioxano mantenido a 80°C, se añadieron 174 mg (1,55 mmol) de terc-butilato de potasio y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó en agua y se purificó mediante HPLC preparativa en agua/acetonitrilo. Esto produjo [2-(6-metilpiridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina como cristales amarillentos; HPLC-EM: [M+H] 314.

15 RMN ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 2,57 (s, 3H), 7,35 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=4,1$ Hz, 1H), 7,93 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,74 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 9,12 (m, 1H), 9,96 (sa, 1H).

20 Este material disuelto en 2-propanol se añadió gota a gota a un exceso de HCl 0,1 N en 2-propanol para obtener el diclorhidrato: cristales amarillos; HPLC-EM [M+H] 314.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma similar:

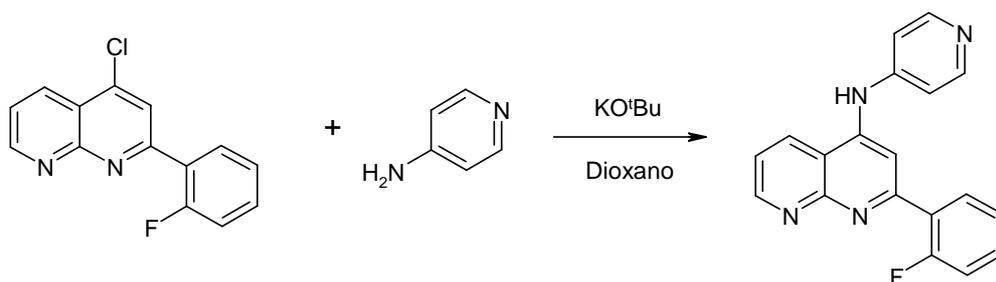
(2-pirazin-2-il-[1,8]naftiridin-4-il)-piridin-4-il-amina (n.º 24)

RMN ^1H (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 9,76 (d, $J=1,0$, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,15 (dd, $J=4,1$, 1,8, 1H), 8,85 (dd, $J=8,4$, 1,8, 1H), 8,82 – 8,78 (m, 2H), 8,51 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,70 (dd, $J=8,4$, 4,2, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H).

25 Piridin-4-il-(2-piridin-2-il-[1,8]naftiridin-4-il)-amina (n.º 25)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 9,66 (s, 1H), 9,11 (dd, $J=4,2$, 1,8, 1H), 8,80 (dd, $J=8,4$, 1,9, 1H), 8,74 – 8,72 (m, 1H), 8,63 (d, $J=7,9$, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 – 8,48 (m, 2H), 8,04 (td, $J=7,7$, 1,8, 1H), 7,65 (dd, $J=8,4$, 4,2, 1H), 7,53 (ddd, $J=7,5$, 4,8, 1,2, 1H), 7,35 (m, 2H).

EJEMPLO 4: Síntesis de [2-(2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 10)



5 A una suspensión de 259 mg (1,00 mmol) de 4-cloro-2-(2-fluorofenil)-[1,8]naftiridina y 104 mg (1,10 mmol) de 4-aminopiridina en 5 ml de dioxano se añadieron 236 mg (2,10 mmol) de terc-butilato de potasio, la mezcla se calentó a 80°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó en agua y se secó al vacío. Esto produjo [2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina como cristales de color beis; HPLC-EM: [M+H] 317.

RMN ¹H (d⁶-DMSO): δ [ppm] = 7,34 (d, J=5,9 Hz, 2H), 7,38 (dd, J₁=11,8 Hz, J₂=8,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,66 (dd, J₁=8,3 Hz, J₂=4,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,12 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J=5,9 Hz, 2H), 8,81 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,8 Hz, 1H), 9,1 (dd, J₁=4,3 Hz, J₂=1,8 Hz, 1H), 9,67 (sa, 1H).

10 Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma similar:

[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirimidin-4-il-amina (n.º 05)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 10,19 (s, 1H), 9,14 (dd, J=4,0, 1,5, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,94 (dd, J=8,5, 1,5, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,8, 1H), 8,14 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 7,72 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,51 (dd, J=10,7, 9,0, 1H), 7,34 (d, J=5,8, 1H).

15 [2-(4-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 6)

[2-(3-cloro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 11)

Piridin-4-il-[2-(3-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-amina (n.º 12)

[2-(2,5-difluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 13)

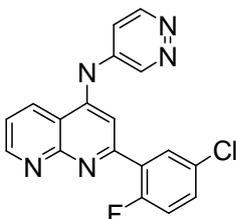
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,71 (s, 1H), 9,11 (dd, J=4,1, 1,7, 1H), 8,82 (dd, J=8,4, 1,7, 1H), 8,46 (d, J=6,2, 2H), 7,90 (ddd, J=9,2, 5,9, 3,0, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (d, J=6,2, 2H).

[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 16)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,83 (s, 1H), 9,13 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 8,82 (dd, J=8,4, 1,8, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,37 (dd, J=4,9, 1,4, 2H).

[2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirimidin-4-il-amina (n.º 17)

25 [2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridazin-4-il-amina



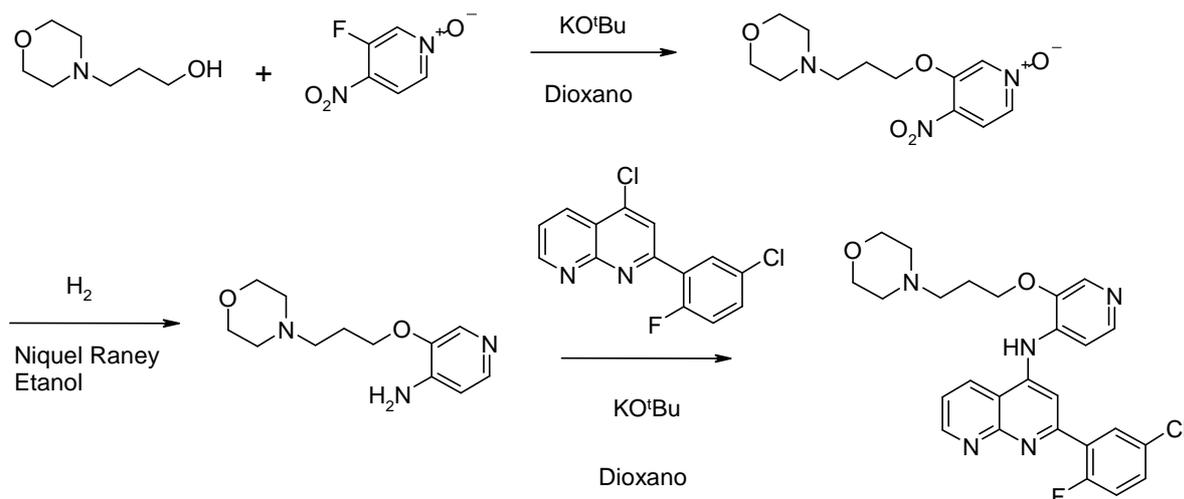
[2-(2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 38)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,73 (s, 1H), 9,11 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 8,83 (dd, J=8,4, 1,8, 1H), 8,46 (d, J=6,3, 2H), 8,10 (dd, J=5,9, 2,7, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,36 (d, J=6,3, 2H).

Piridin-4-il-[2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-amina (n.º 43)

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,71 (sa, 1H), 9,11 (dd, J=4,1, 1,6, 1H), 8,81 (dd, J=8,4, 1,7, 1H), 8,46 (d, J=6,2, 2H), 8,15 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (td, J=10,8, 6,7, 1H), 7,67 (dd, J=8,4, 4,2, 1H), 7,35 (d, J=6,2, 2H).

EJEMPLO 5: Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-4-il]-amina (n.º 34)



10 A una suspensión de 790 mg (5,00 mmol) de 3-fluoro-4-nitropiridin-1-óxido y 762 mg de 4-(3-hidroxi-propil)-morfolina en 10 ml de dioxano, se añadieron 673 mg (6,00 mmol) de terc-butilato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con etilacetato, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de sílice con diclorometano/metanol. Esto produjo 4-[3-(4-nitro-1-oxipiridin-3-iloxi)-propil]-morfolina como un aceite parduzco; HPLC-EM: [M+H] 284.

15 Una solución de 460 mg (1,63 mmol) de 4-[3-(4-nitro-1-oxipiridin-3-iloxi)-propil]-morfolina en 30 ml de etanol se hidrogenó en catalizador de níquel Raney a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se recogió por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. Esto produjo 3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-4-ilamina como un aceite naranja; HPLC-EM: [M+H] 238.

20 Una suspensión de 147 mg (0,50 mmol) de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridina y 131 mg (0,55 mmol) de 3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-4-ilamina en 2,5 ml de dioxano se calentó a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la adición de 118 mg (1,05 mmol) de terc-butilato de potasio, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de sílice con diclorometano/metanol. Esto produjo 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-piridin-4-il]-amina; HPLC-EM; 1,20 min, [M+H] 494.

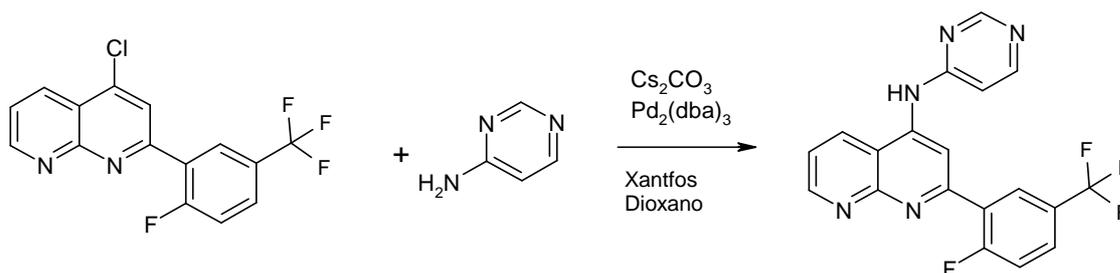
25 RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] = 9,21 (s, 1H), 9,07 (m, 1H), 8,79 (dd, J=8,4, 1,5, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (d, J=5,0, 1H), 8,13 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 7,62 (dd, J=8,3, 4,2, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (dd, J=10,9, 8,9, 1H), 7,31 (d, J=5,1, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,11 (t, J=6,1, 2H), 3,39 (m, 5H), 2,00 (m, 6H), 1,64 (m, 2H).

El siguiente compuesto se obtuvo de forma similar:

[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-4-il]-amina (n.º 4)

30 RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] = 9,22 (sa, 1H), 9,09 (d, J=2,4, 1H), 8,79 (dd, J=8,4, 1,6, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,1, 1H), 8,17 – 8,03 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (dd, J=10,9, 8,9, 1H), 7,33 (d, J=5,0, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,23 (t, J=5,5, 2H), 3,3 (m, 4H), 3,28 (t, J=5,5, 2H), 2,17 (m, 4H).

EJEMPLO 6: Síntesis de [2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirimidin-4-il-amina (n.º 21)



5 A una solución de 307 mg (0,94 mmol) de 4-cloro-2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina en 10 ml de dioxano bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 89 mg (0,94 mmol) de 4-aminopirimidina, 612 mg (1,88 mmol) de carbonato de cesio, 54 mg (0,093 mmol) de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 34 mg (0,038 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y se calentó en un aparato de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se separó entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó y el producto se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol. Esto produjo 2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il-pirimidin-4-il-amina como cristales de color beis; HPLC-EM: 1,72 min, [M+H] 386.

10 RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] = 10,19 (s, 1H), 9,13 (dd, J=4,1, 1,7, 1H), 9,03 (d, J=1,3, 1H), 8,94 (dd, J=8,5, 1,7, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J=5,8, 1H), 8,48 (dd, J=6,9, 2,2, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,34 (dd, J=5,8, 1,0, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de forma similar:

[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,3,5]triazin-2-il-amina (n.º 18)

15 RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] = 11,02 (s, 1H), 9,12 (dd, J=3,9, 1,6, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,83 (dd, J=8,4, 1,5, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,49 (dd, J=10,5, 9,0, 1H).

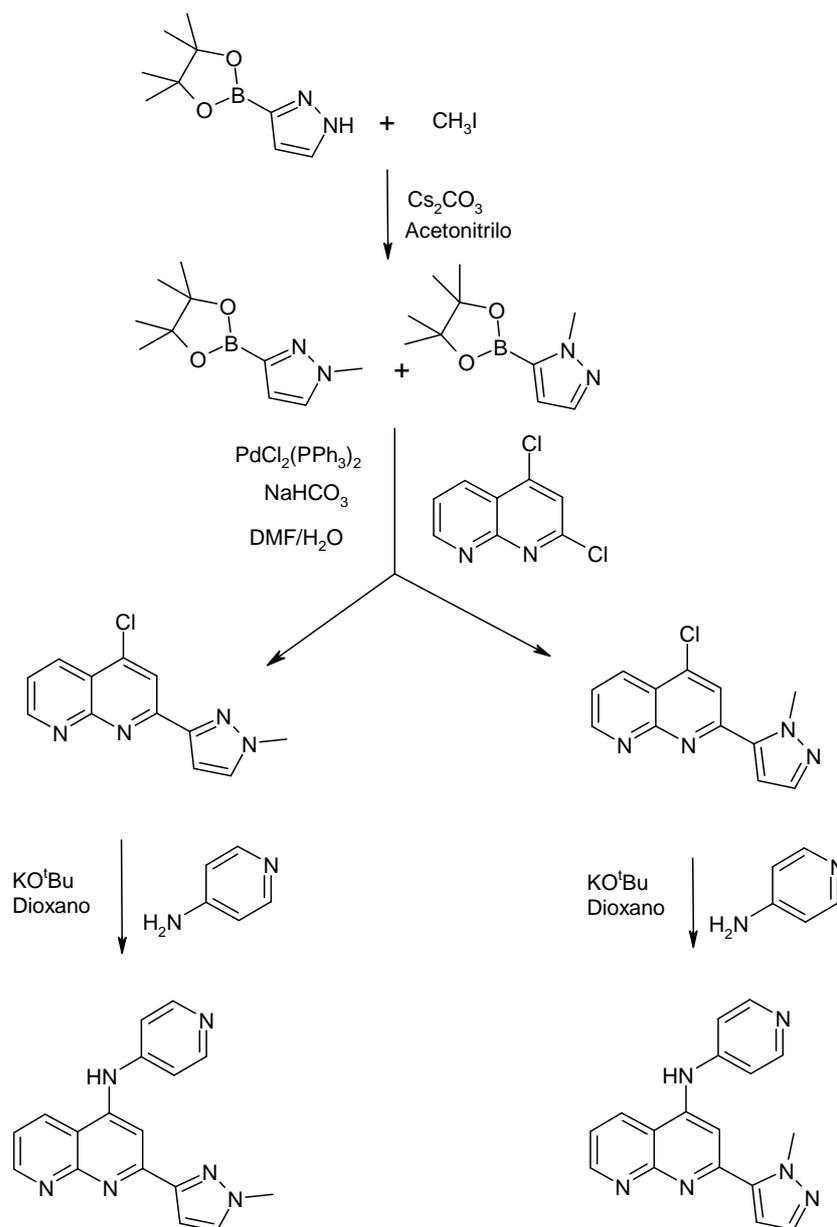
[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-[1,3,5]triazin-2-il-amina (n.º 44)

RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] = 11,04 (s, 1H), 9,15 (dd, J=4,2, 1,8, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,85 (dd, J=8,5, 1,9, 1H), 8,68 (d, J=1,7, 1H), 8,48 (dd, J=6,9, 2,3, 1H), 8,01 (ddd, J=7,0, 3,8, 2,7, 1H), 7,70 (m, 2H).

[2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirimidin-4-il-amina (n.º 49); HPLC-EM: 1,18 min, [M+H] 315;

20 Pirimidin-4-il-[2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-amina (n.º 50); HPLC-EM: 1,56 min, [M+H] 354

EJEMPLO 7: Síntesis de la [2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina obtenida (n.º 35) y de [2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 36)



5 A una solución de 10,6 g (54,7 mmol) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 100 ml de acetonitrilo, se añadieron 17,8 g (54,7 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con acetonitrilo. Los filtrados combinados se evaporaron y se recogieron en terc-butilmetiléter. El material no disuelto se recogió mediante filtración y el filtrado se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se obtuvo una mezcla de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como un aceite incoloro de cristalización lenta.

10 Se calentó a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno una solución de 2,99 g (15,0 mmol) de 2,4-dicloro-[1,8]naftiridina, 3,12 g (15,0 mmol) de la mezcla del producto obtenido a partir del paso 1 y 1,51 g (18,0 mmol) bicarbonato sódico en 30 ml de DMF y 15 ml de agua. A continuación, se añadieron 526 mg (0,75 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se distribuyó entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el producto se sometió a cromatografía en una columna de sílice en diclorometano/metanol. Se obtienen los dos isómeros:

15 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,8]naftiridina como un polvo amarillo pálido (HPLC-EM: [M+H] 245)

RMN ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 9,15 (dd, $J=4,2$, 1,9, 1H), 8,62 (dd, $J=8,3$, 1,9, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, $J=2,2$, 1H), 7,73 (dd, $J=8,3$, 4,2, 1H), 7,05 (d, $J=2,3$, 1H), 4,00 (s, 3H)

4-cloro-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-[1,8]naftiridina como un polvo amarillo pálido (HPLC-EM: [M+H] 245).

5 RMN ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 9,19 (dd, $J=4,2$, 1,8, 1H), 8,65 (dd, $J=8,3$, 1,8, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (dd, $J=8,3$, 4,2, 1H), 7,61 (d, $J=2,0$, 1H), 7,27 (d, $J=2,0$, 1H), 4,38 (s, 3H).

10 Se calentó una suspensión de 122 mg (0,50 mmol) de 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,8]naftiridina y 52 mg (0,55 mmol) de 4-aminopiridina en 2,5 ml de dioxano bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C. A continuación, se añadieron 118 mg (1,05 mmol) de terc-butolato de potasio y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se separó entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se evaporó y el producto se cristalizó a partir de terc-butilmetiléter. Se obtuvo [2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina como cristales incoloros; HPLC-EM: [M+H] 303.

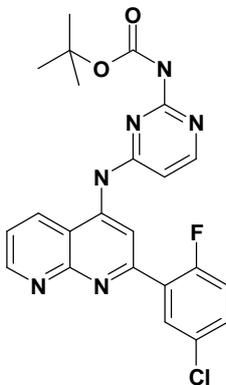
RMN ^1H (500 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 9,51 (s, 1H), 9,03 (dd, $J=4,1$, 1,7, 1H), 8,71 (dd, $J=8,3$, 1,7, 1H), 8,46 (d, $J=6,1$, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, $J=2,2$, 1H), 7,57 (dd, $J=8,3$, 4,2, 1H), 7,29 (d, $J=6,2$, 2H), 6,99 (d, $J=2,2$, 1H), 3,94 (s, 3H).

15 El siguiente compuesto se obtuvo de forma similar:

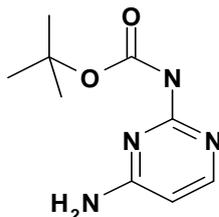
[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina como cristales incoloros; HPLC-EM: [M+H] 303.

RMN ^1H (500 MHz, d^6 -DMSO): δ [ppm] = 9,62 (s, 1H), 9,07 (dd, $J=4,1$, 1,7, 1H), 8,78 (dd, $J=8,4$, 1,8, 1H), 8,43 (d, $J=6,2$, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (dd, $J=8,3$, 4,2, 1H), 7,52 (d, $J=1,9$, 1H), 7,33 (d, $J=6,3$, 2H), 7,33 (d, $J=6,3$, 2H), 6,93 (d, $J=2,0$, 1H), 4,32 (s, 3H).

20 **EJEMPLO 8a:** Síntesis de éster terc-butílico del ácido {4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-pirimidin-2-il}-carbámico (n.º 51)



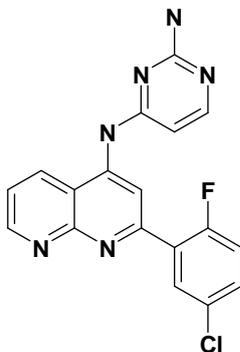
25 Se trató 1 g de 2,4-diamino pirimidina comercial en 40 ml de terc-butanol con 1,5 g de BOC2O en presencia de 3,48 ml de DIPEA a temperatura ambiente durante 6 h. Tras la evaporación, el producto se extrajo con acetato de etilo a partir de agua, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. Tras la digestión con éter de petróleo:éter 3:1 (vol) y secado, se obtuvieron 849 mg de éster de terc-butilo del ácido (4-amino-pirimidin-2-il)-carbámico como un polvo blanco con una tR de ~1,08 min y una masa corregida de M+H de ~211



30 Se incubaron 200 mg de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina (véase el EJEMPLO 1) y 143 mg de éster terc-butílico del ácido (4-amino-pirimidin-2-il)-carbámico en 8 ml de dioxano que contenían 444 mg de Cs_2CO_3 ,

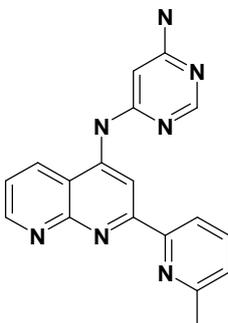
13 mg de Pd₂(dba)₃ y 16 mg de xantfos bajo atmósfera de gas argón a 80°C durante 16 h. Después de la evaporación a sequedad, la muestra sin procesar se sometió a cromatografía ultrarrápida en SiO₂ con un gradiente de MeOH en DCM. Una fracción agrupada se secó y se digirió con éter para obtener 88 mg del producto éster terc-butílico del ácido {4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-pirimidin-2-il}-carbámico como un polvo blanco con un tR de ~1,80 min y una masa encontrada corregida de M+H de ~467.

EJEMPLO 8b: Síntesis de N4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirimidin-2,4-diamina (n.º 52)



Se trataron 88 mg de éster terc-butílico del ácido {4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-pirimidin-2-il}-carbámico (véase el EJEMPLO 8a) con 6 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 4 h. Tras la evaporación, el producto se degradó con éter y se aisló mediante filtración para obtener 57 mg de N4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirimidin-2,4-diamina como sal clorhidrato con un tR de ~1,36 min y masa encontrada corregida de M+H de ~367.

EJEMPLO 9: Síntesis de N-[2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirimidin-4,6-diamina (n.º 55)



De forma similar al EJEMPLO 8, el compuesto objetivo se sintetizó a partir de 174 mg de 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridina y 143 mg de éster terc-butílico de(6-amino-pirimidin-4-il)-carbámico para obtener un producto sin procesar que se trató con TFA acuoso para desproteger el grupo BOC y obtener (después de la cromatografía de fase inversa en una columna Gemini RP18 en TFA al 0,3% con un gradiente de acetonitrilo) el producto aislado N-[2-(6-metil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridin-4-il]-pirimidin-4,6-diamina con un tR de ~1,18 min y una masa encontrada corregida de M+H de ~330.

Se puede obtener el mismo compuesto sin estrategia de protección mediante el uso de 4,6-diamino pirimidina en lugar de éster terc-butílico del ácido (6-amino-pirimidin-4-il)-carbámico.

EJEMPLO 10: Síntesis de 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida

Se incubaron 200 mg de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridina y 104 mg de 4-aminonicotinato en 8 ml de dioxano que contenían 444 mg de Cs₂CO₃, 13 mg de Pd₂(dba)₃ y 16 mg de xantfos bajo atmósfera de gas argón a 90°C durante 18 h. Después de la evaporación a sequedad, la muestra sin procesar se sometió a cromatografía ultrarrápida en SiO₂ con un gradiente de MeOH en DCM. Una fracción agrupada se evaporó para obtener 28 mg del producto éster metílico del ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-nicotínico con un tR de ~1,60 min y una masa encontrada corregida de M+H de ~409.

Se trataron 14,4 mg de éster metílico del ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-nicotínico con 250 μ l de metilamina al 33% en etanol a 40°C durante 5 min y posteriormente a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la evaporación, el producto se degradó con éter y se secó para obtener 15,7 mg de 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida como un polvo amarillento con un tR de ~1,47 min y una masa corregida de M+H de ~408.

5

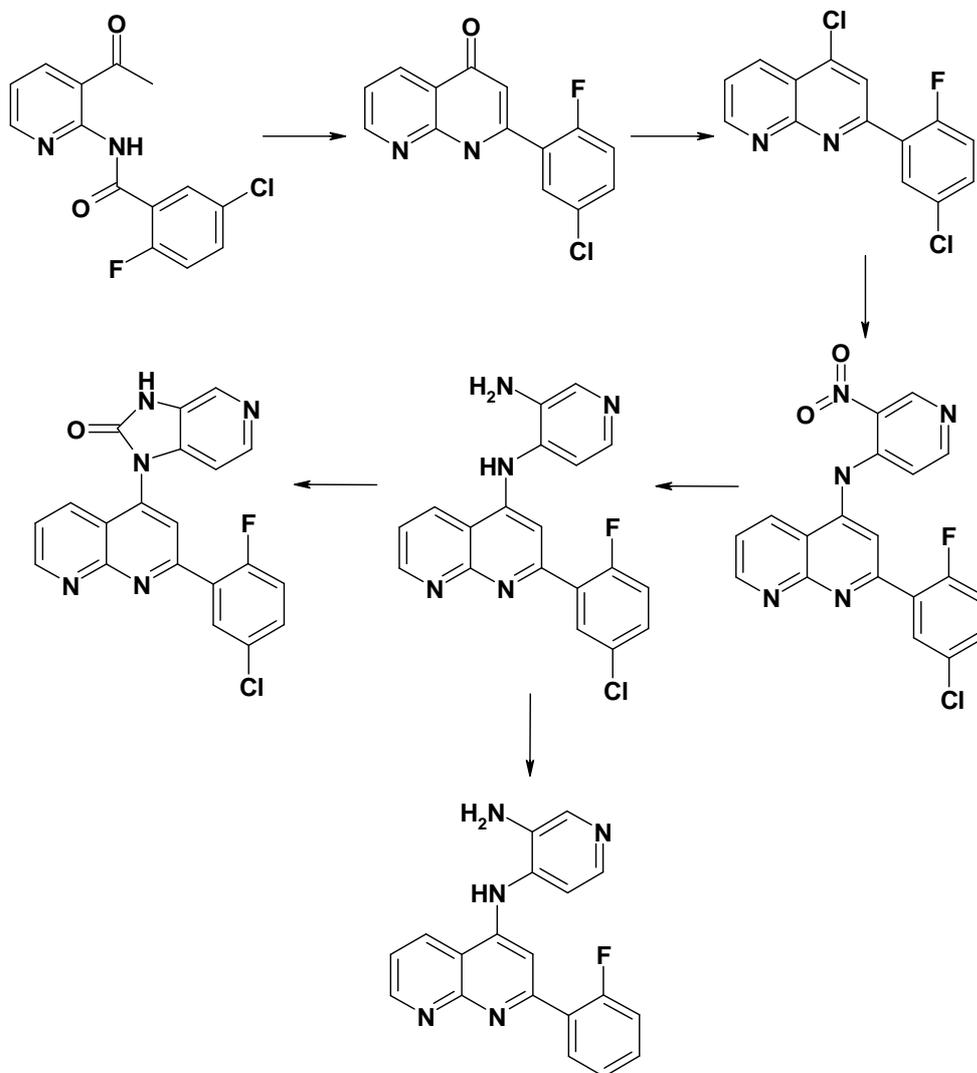
EJEMPLO 11: Síntesis de {4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-piridin-3-il}-metanol

Se incubaron 150 mg de 4-cloro-2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina y 57 mg de 4-amino-3-hidroximetilpiridina en 6 ml de dioxano que contenían 299 mg de Cs₂CO₃, 8 mg de Pd₂(dba)₃ y 10 mg de xantfos bajo atmósfera de gas argón a 90°C durante 18 h. Después de la evaporación a sequedad, la muestra sin procesar se sometió a cromatografía ultrarrápida en SiO₂ con un gradiente de MeOH en DCM. Una fracción agrupada se evaporó para obtener 59 mg del producto {4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridin-4-ilamino]-piridin-3-il}-metanol con un tR de ~1,48 min y una masa encontrada corregida de M+H de ~415.

10

EJEMPLO 12: Síntesis de 1-[2-(2-fluoro-5-cloro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona y/o [2-(2-fluoro-fenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-piridin-4-il-amina (n.º 10)

15 En relación con los ejemplos previos, dichos compuestos se obtuvieron de forma análoga según el siguiente esquema:



En la tabla 1 a continuación se recogen otros compuestos que se pueden obtener de forma análoga según cualquiera de los ejemplos 1 a 12.

EJEMPLO 13: Ensayo celular para el análisis de inhibidores del receptor quinasa I del TGF-beta

Como ejemplo, se analizó la capacidad de los inhibidores para eliminar la inhibición del crecimiento mediado por TGF-beta. Se sembraron células de la línea celular epitelial de pulmón Mv1Lu a una densidad celular específica en una placa de microvaloración de 96 pocillos y se cultivaron toda la noche en condiciones estándar. Al día siguiente, el medio se sustituyó por medio que contenía el 0,5% de STF y 1 ng/ml de TGF-beta, y se añadieron las sustancias problema a concentraciones definidas, generalmente en forma de diluciones seriadas 1:5. La concentración del solvente DMSO era constante al 0,5%. Después de dos días más, se realizó una tinción celular con cristal violeta. Tras la extracción del cristal violeta de las células fijadas, la absorción se midió por espectrofotometría a 550 nm. Esa podía usarse como una medida cuantitativa de las células adherentes presentes y, por tanto, de la proliferación celular durante el cultivo.

EJEMPLO 14: Ensayo (enzimático) *in vitro* para la determinación de la eficacia de inhibidores de la inhibición de los efectos mediados por TGF-beta

El ensayo de quinasas se realizó como ensayo FlashPlate en placas de 384 pocillos. Se incubaron 31,2 nM de GST-ALK5, 439 nM de GST-SMAD2 y 3 mM de ATP (con 0,3 µCi de ³³P-ATP/pocillo) en un volumen total de 35 µl (20 mM de HEPES, 10 mM de MgCl₂, 5 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 0,1% de BSA, pH 7,4) sin o con sustancia problema (5-10 concentraciones) a 30°C durante 45 min. La reacción se detuvo con 25 µl de 200 mM de solución de EDTA, se filtró con succión a temperatura ambiente después de 30 min y los pocillos se lavaron 3 veces con 100 µl de solución de NaCl al 0,9%. La radioactividad se midió en el TopCount. El valor de IC₅₀ se calculó usando RS1. Los resultados se muestran en la tabla 1. Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C.

EJEMPLO 15: Preparaciones farmacéuticas

(A) Viales para inyección: una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajustó a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esterilizó por filtración, se transfirió a viales para inyección, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada vial para inyección contenía 5 mg del principio activo.

(B) Supositorios: una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en los moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg del principio activo.

(C) Solución: se preparó una solución de 1 g de un compuesto activo según la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄·2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄·12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó a 6,8, la solución se llevó a 1 litro y se esterilizó mediante irradiación. Esta solución podía usarse en forma de colirio.

(D) Pomada: se mezclaron 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

(E) Comprimidos: se prensó una mezcla de 1 kg de principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contenía 10 mg de principio activo.

(F) Comprimidos recubiertos: los comprimidos se prensaron de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubrieron de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

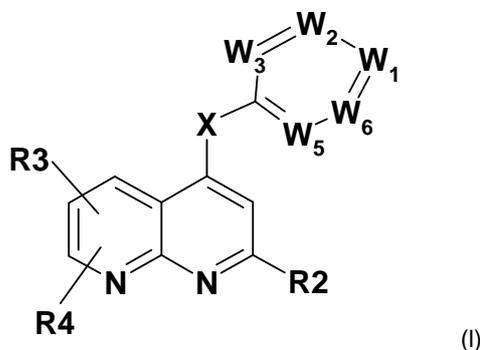
(G) Cápsulas: se introdujeron 2 kg de principio activo según la invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contenía 20 mg de principio activo.

(H) Ampollas: una solución de 1 kg de principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada se esterilizó por filtración, se transfirió a ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada ampolla contenía 10 mg del principio activo.

(I) Spray para inhalación: se disolvieron 14 g de principio activo según la invención en 10 l de solución de NaCl isotónica y la solución se transfirió a recipientes para aerosoles disponibles en el mercado con un mecanismo de bombeo. La solución podía rociarse en la boca o la nariz. Cada descarga del inhalador (aproximadamente 0,1 ml) se correspondía con una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



donde

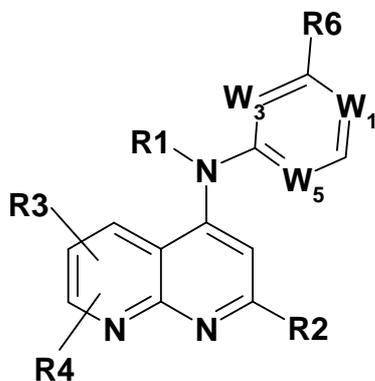
- 5 W1, W5, W6 indican independientemente entre sí N o CH;
W2 indica N o CR6;
W3 indica N o CR5;
con la condición de que al menos uno de W1, W2, W3, W5 o W6 indique N;
X indica NR1, Alq, O o S
- 10 R1 indica H, A o Cic;
R5 indica H, A, Hal, OY, CN, -Alq-OY, COOY, -CO-NYY, SA, SO₂A, NYY, -OAlq-OY, -OAlq-NYY, -OAlq-NY-COOY, -OAlq-Het³, NO₂, -NH-Alq-COOY, -NH-CO-Alq-OY, -NH-CO-Alq-OCOY, -NH-CO-Alq-NYY, -NH-CO-NYY, -NH-CO-Het³, -NY-COOY, -NY-SO₂Y, -NH-SO₂NYY, -NH-Het², -NH-R2, -NY-CO-R2, -NY-CO-NY-R2, -NY-COO-R2, -NY-SO₂-R2, -NY-SO₂-NY-R2, -OAr, -NY-Ar, -OHet¹, NY-Het¹, -CO-NYY-NYY, -CO-Het³ o -CO-NH-Alq-Het³;
- 15 R1, R5juntos también indican -CH=CH-, -C(Y)=N-, -N=C(Y)-, -C(COY)=N-, -C(CO-R2)=N-, -CO-NH-, -NH-CO-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, =CH-NH-CO-, -CH-N(Alq-Het³)-CO-, -CH=C(NO₂)- o -CH=C(Hal)-;
- 20 R6 indica H, A, Hal, OY, CN, -Alq-OY, COOY, -CO-NYY, NYY, -NY-COOY, -NH-Alq-NYY, -NH-COA, -NH-CO-Alq-NYY, -NH-Het², Het³, -OAr, -NY-Ar, -OHet¹, NY-Het¹, Het¹, -NH-SO₂Y, -NH-Cic, -NH-Het³, -NH-Alq-Het³, -NH-Alq-OY, -NH-CO-NYY, -NH-CO-Het³, -CO-NH-Het³, -NH-CO-Alq-OY, -NH-CO-Alq-Het³, -CO-NH-Alq-Het³, -NH-CO-Alq-NH-COOY o -CO-NH-Alq-NYY;
- R2 indica un carboarilo monocíclico con 5-8 átomos de C o un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S,
cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, CN, NYY, OY, =O;
- 25 R3, R4indican independientemente entre sí H, A, Hal, CN, NYY, OY, -OAlq-NYY, -OAlq-OY;
Y indica H o A;
A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal;
Cic indica cicloalquilo con 3-7 átomos de C;
- 30 en el que 1-4 átomos de H pueden estar sustituidos por otro distinto de A, Hal y/u OY;

- Alq indica alquileo con 1-6 átomos de C,
 en el que 1-4 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o CN;
- Ar indica un carbociclo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico con 6-10 átomos de C,
 que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Het³, A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, -Alq-Het¹, -OAlq-Het¹, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN;
- 5 Het¹ indica un heteroarilo monocíclico con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S,
 que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN;
- Het² indica un heteroarilo bicíclico con 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N,
 10 que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de R2, A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN;
- Het³ indica un heterociclo monocíclico saturado con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S,
 que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de A, Hal, OY, COOY, -Alq-OY, -Alq-SO₂, NYY, -CO-NYY, -SO₂NYY, CN;
- 15 y
- Hal indica F, Cl, Br o I;
 y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo.
2. Compuestos según la reivindicación 1, donde
- W1 indica N o CH, preferiblemente N,
 20 W2 indica CR6,
 W3 indica N o CR5, preferiblemente CR5,
 W5 indica N o CH, preferiblemente CH, y
 W6 indica CH.
3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde
- 25 R5 indica H, A, OA, CN, -Alq-OY, COOY, -CO-NYY, NYY, -OAlq-OY, -OAlq-NYY, -OAlq-Het³, -NH-CO-Alq-NYY, Hal, -CO-NYY-NYY o -CO-NH-Alq-Het³;
 preferiblemente H, OA, CN, -Alq-OH, COOA, -CO-NHA, NH₂, -OAlq-OY, -OAlq-NAA, -OAlq-Het³, -NH-CO-Alq-NAA, Cl, -CO-NHA-NAA o -CO-NH-Alq-Het³;
- o
- 30 R1, R5juntos indica también -CH=CH-, -CO-NH-, -SO₂-NH-, -N=C(Y)-, -CH=C(NO₂)- o -CH=C(Hal)-;
 preferiblemente -CH=CH-, -N=C(H)- o -CH=C(Br)-.
4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde
- R6 indica H, A, OA, NH₂, -NH-COA, -CO-NHA, Hal, NAA, -NH-CO-Alq-NYY, -NH-Alq-Het³, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-Het³, -CO-NH-Het³, -NH-CO-Alq-OH o -NH-CO-Alq-NH-COOA.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde

R2 indica fenilo, piridilo, pirazolilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, OCF₃.

6. Compuestos según la reivindicación 1, que tienen la subfórmula (II)



5

(II)

donde

W1, W5 indican independientemente entre sí N o CH;

W3 indica N o CR5;

con la condición de que al menos uno de W1, W3 o W5 indique N;

10 R1, R3, R4 indican independientemente entre sí H o A;

R5 indica H, A, OA, CN, -Alq-OY, COOY, -CO-NYY, NYY, -OAlq-OY, -OAlq-NYY, -OAlq-Het³, -NH-CO-Alq-NYY, Hal, -CO-NYY-NYY o -CO-NH-Alq-Het³;

R1, R5 juntos indican también -CH=CH-, -CO-NH-, -SO₂-NH-, -N=C(Y)-, -CH=C(NO₂)- o -CH=C(Hal)-;

15 R6 indica H, A, OA, NH₂, -NH-COA, -CO-NHA, Hal, NAA, -NH-CO-Alq-NYY, -NH-Alq-Het³, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-Het³, -CO-NH-Het³, -NH-CO-Alq-OH o -NH-CO-Alq-NH-COOA;

R2 indica fenilo, piridilo, pirazolilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar mono, di o trisustituido por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, OCF₃;

Y indica H o A;

20 A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl;

Alq indica alquileo con 1-3 átomos de C;

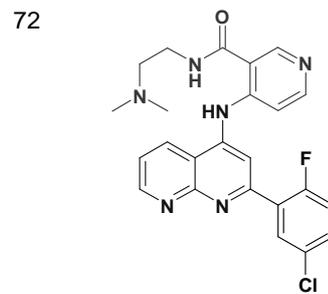
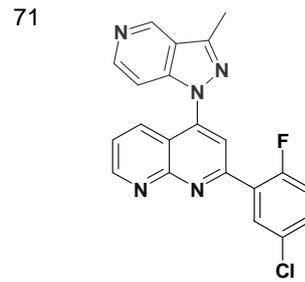
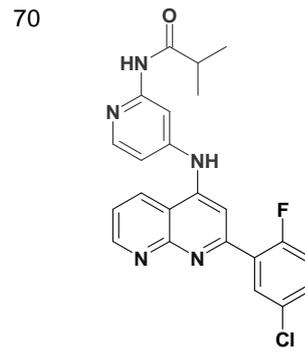
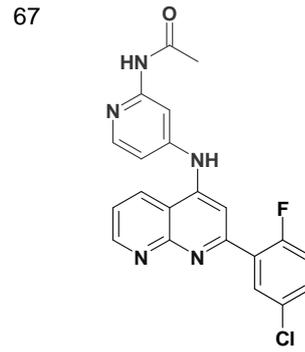
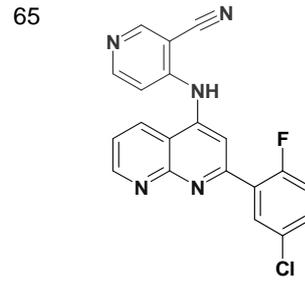
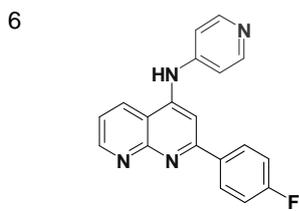
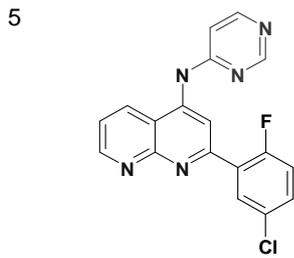
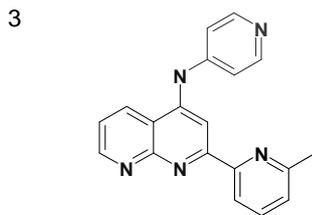
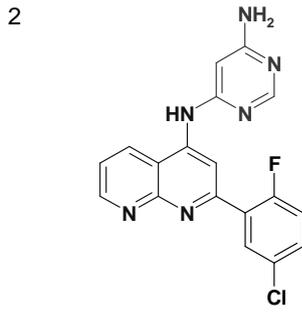
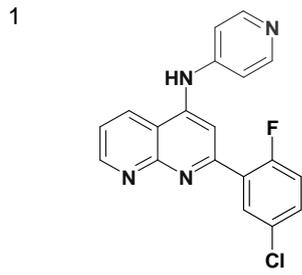
Het³ indica piperazina, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperidona, morfolinona o pirrolidona, que puede estar monosustituido por A, Hal, COOY o NYY;

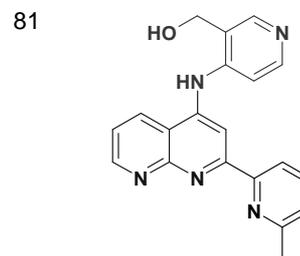
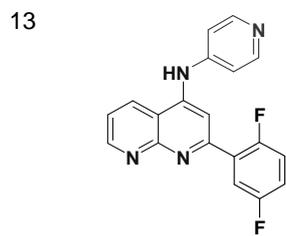
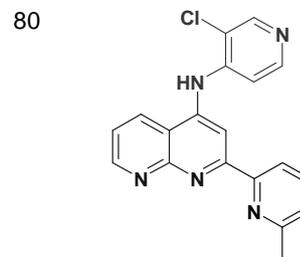
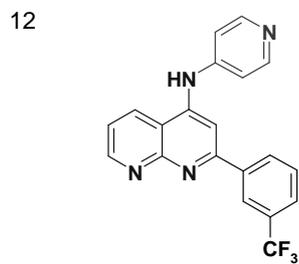
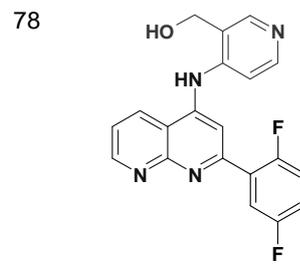
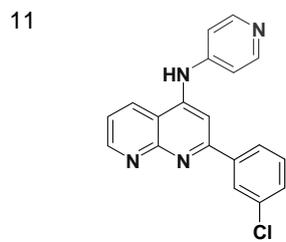
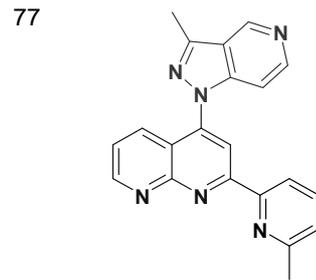
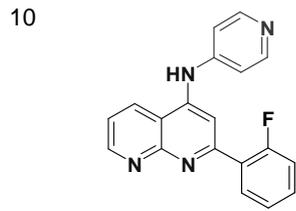
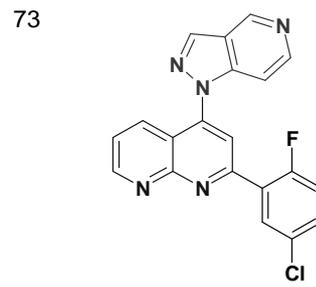
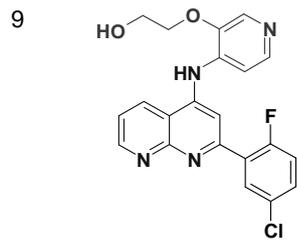
y

25 Hal indica F, Cl o Br;

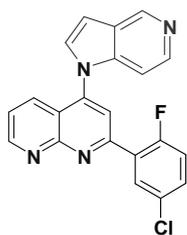
y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se seleccionan a partir del grupo de:

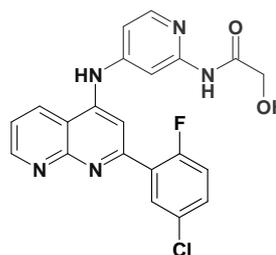




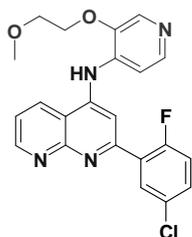
14



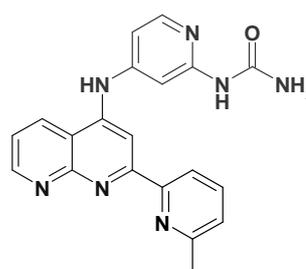
82



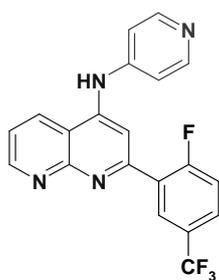
15



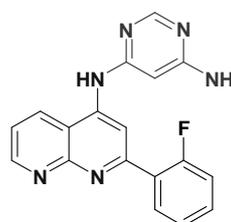
85



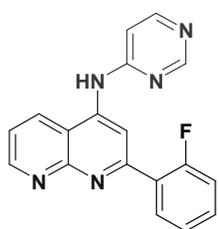
16



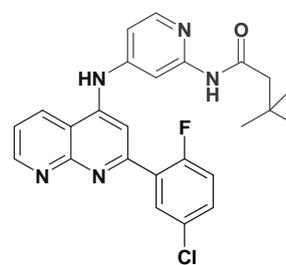
86



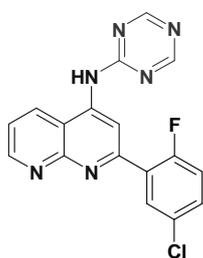
17



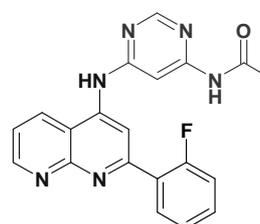
87



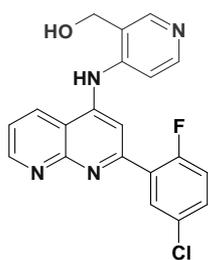
18



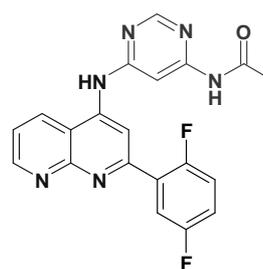
88



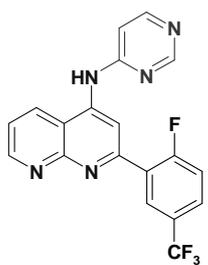
20



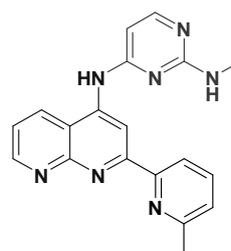
89



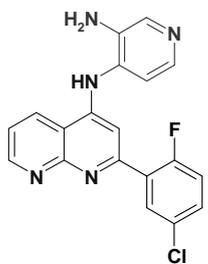
21



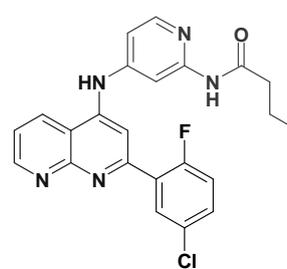
90



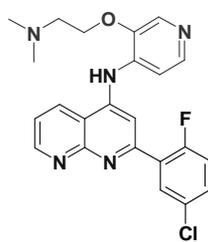
22



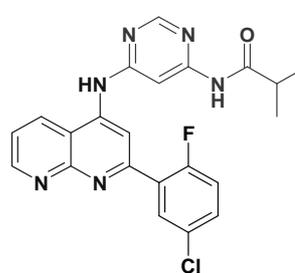
91



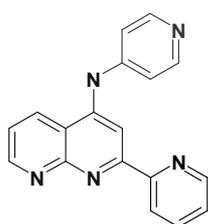
23



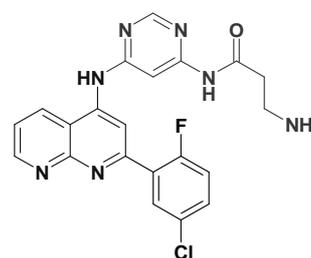
92



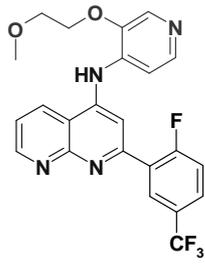
25



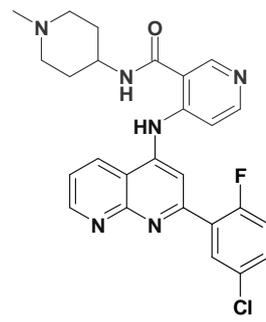
94



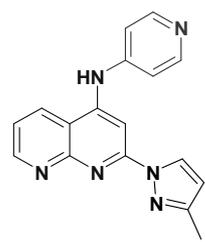
26



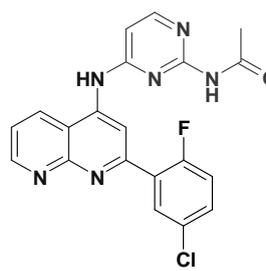
95



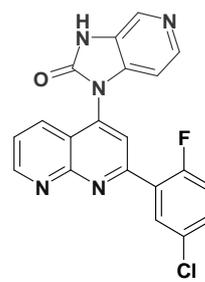
28



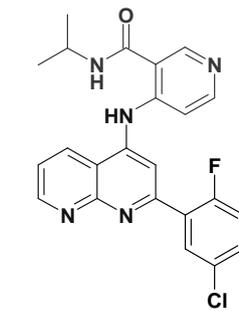
98



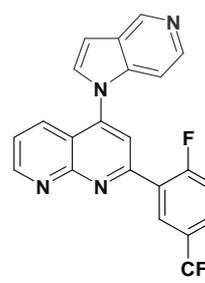
29



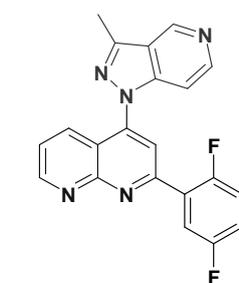
99



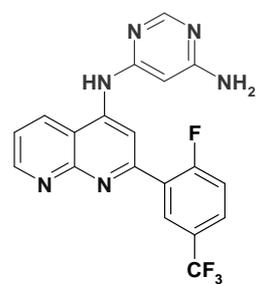
30



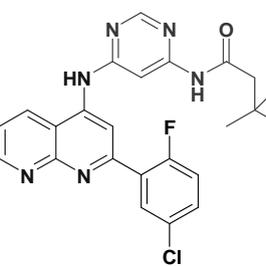
100



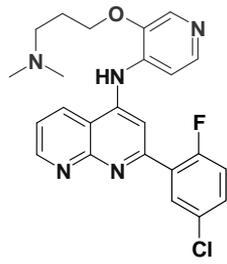
32



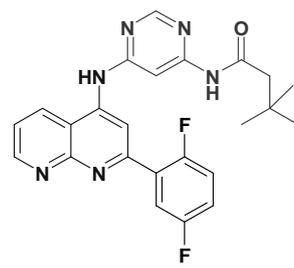
104



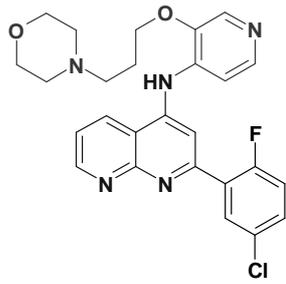
33



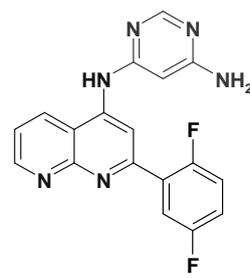
105



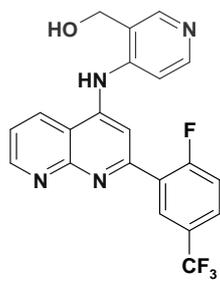
34



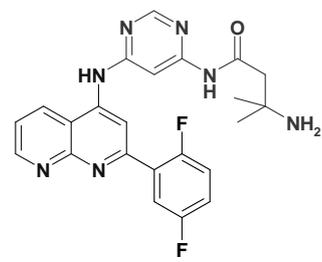
106



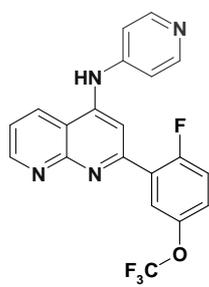
37



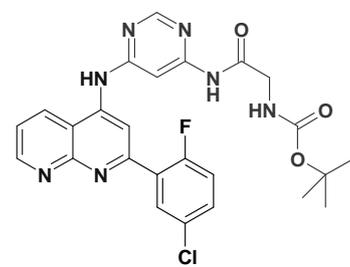
107



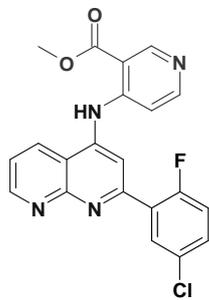
38



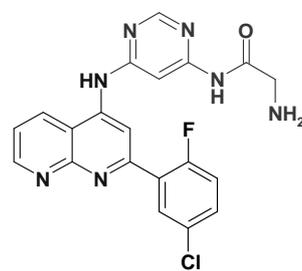
109



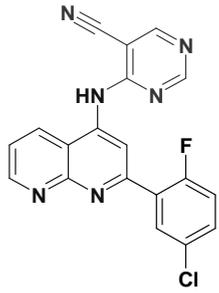
40



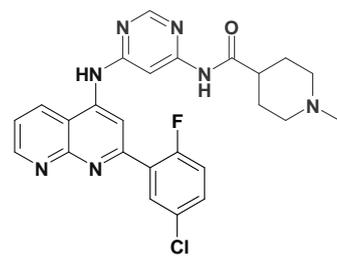
110



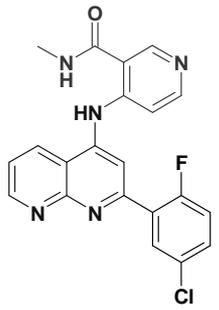
41



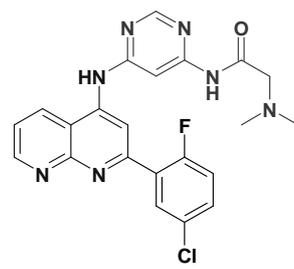
111



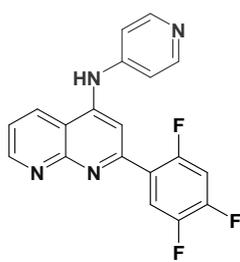
42



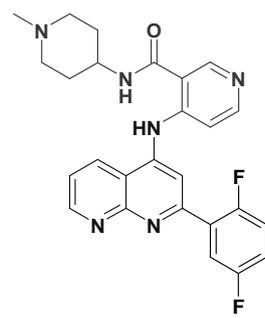
112



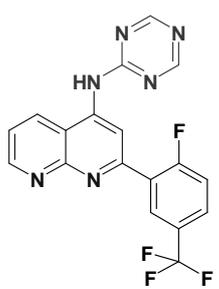
43



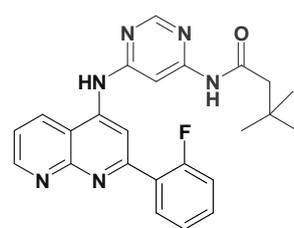
113



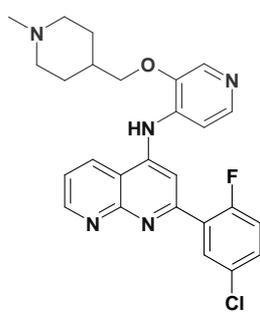
44



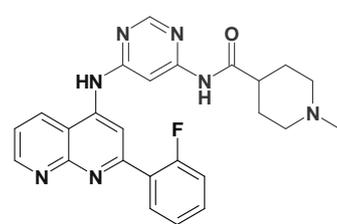
114



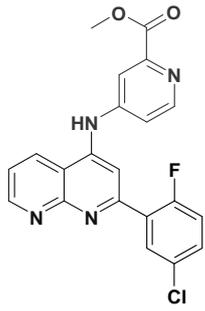
47



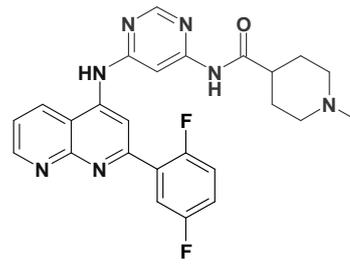
115



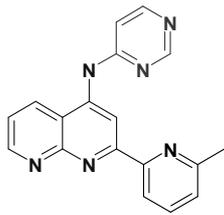
48



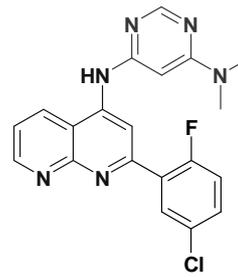
117



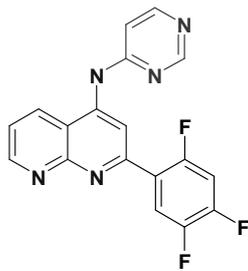
49



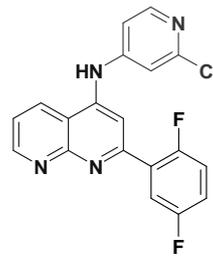
121



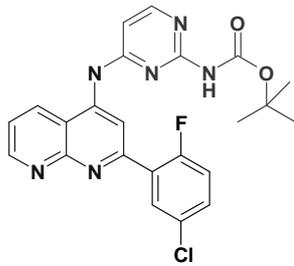
50



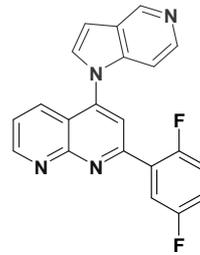
125



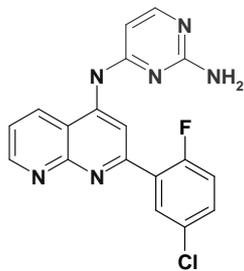
51



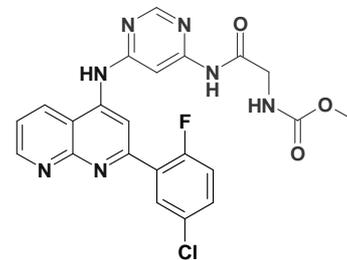
129



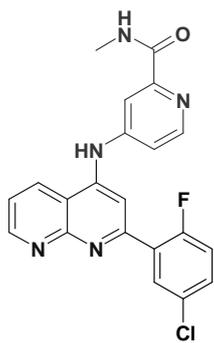
52



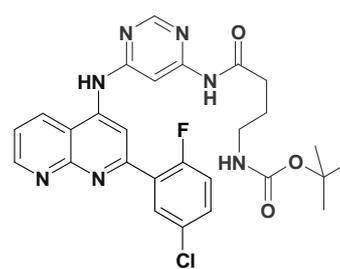
130



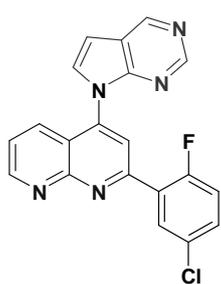
53



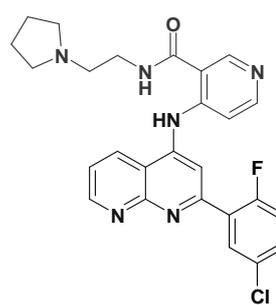
131



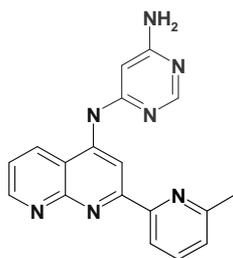
54



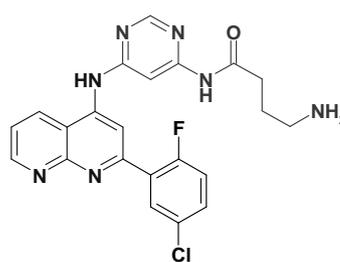
133



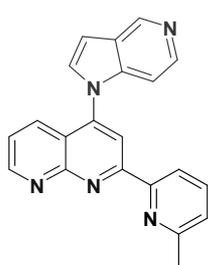
55



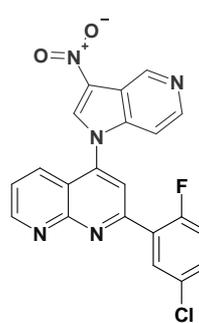
135



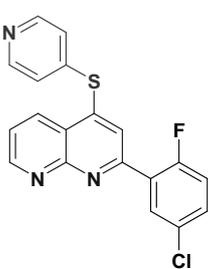
57



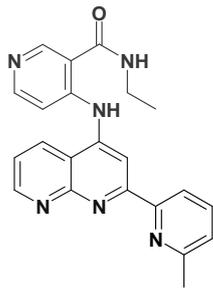
139



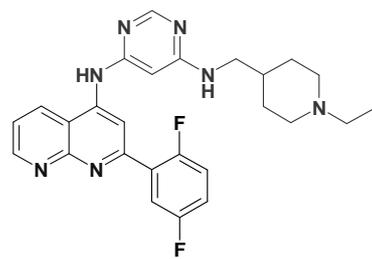
58



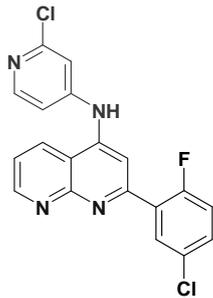
60



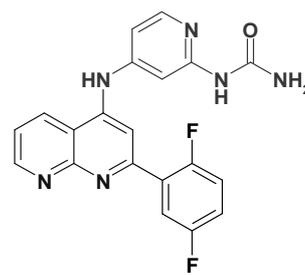
141



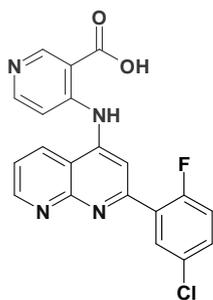
62



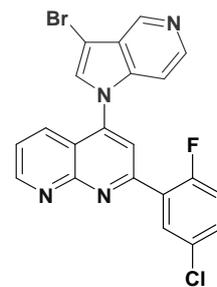
143



63



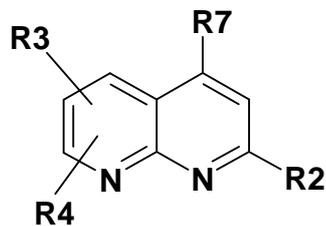
144



y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

8. Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) que comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



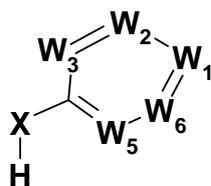
5

(IV)

donde R7 indica Hal, OY o NY; y

R2, R3, R4, Hal e Y tienen el significado según la reivindicación 1.

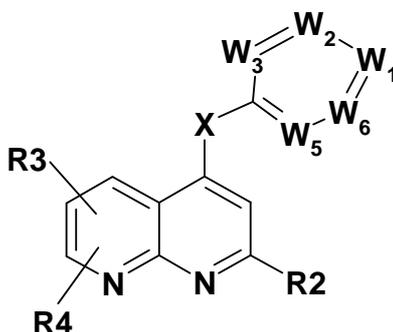
con un compuesto de fórmula (V)



(V)

donde X, R1, W1, W2, W3, W5 y W6 tienen el significado según la reivindicación 1 con la condición de que se excluyan R1, R5 juntos,

5 para producir un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde X, R1, R2, R3, R4, W1, W2, W3, W5 y W6 tienen el significado según la reivindicación 1 con la condición de que se excluyan R1, R5 juntos,

10 y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

9. Uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la inhibición *in vitro* de proteínas que consumen ATP, preferiblemente el receptor quinasa de TGF-beta, en el que la IC₅₀ de los compuestos tiene un valor de menos de 1 μM, preferiblemente menos de 0,1 μM.

15 10. Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sales fisiológicamente aceptables.

11. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables, opcionalmente en combinación con al menos otro principio activo seleccionado a partir del grupo de (1) moduladores de receptores de estrógenos, (2) moduladores de receptores de andrógenos, (3) modulares de receptores retinoides, (4) agentes citotóxicos, (5) agentes antiproliferativos, (6) inhibidores de la prenil-proteína transferasa, (7) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (8) inhibidores de la proteasa de VIH, (9) inhibidores de la transcriptasa inversa y (10) otros inhibidores de la angiogénesis.

25 12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el uso en el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades seleccionadas a partir del grupo de cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, trastornos neurodegenerativos, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, óseo, SNC y/o SNP.