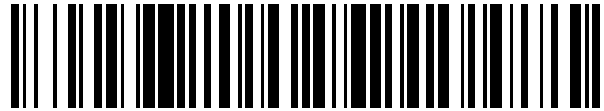


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 213**

51 Int. Cl.:

C07D 221/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/12 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
C07D 491/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09718298 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2268618**

54 Título: **Compuestos y composiciones como moduladores de la actividad de TLR**

30 Prioridad:

03.03.2008 US 33139 P
29.01.2009 US 148336 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.09.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

WU, TOM YAO-HSIANG;
LI, YONGKAI;
CORTEZ, ALEX;
ZOU, YEFEN;
MISHRA, PRANAB;
ZHANG, XIAOYUE;
SKIBINSKI, DAVID;
SINGH, MANMOHAN y
VALIANTE, NICHOLAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 546 213 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

Compuestos y composiciones como moduladores de la actividad de TLR

Campo de la invención

5 La invención se refiere a moduladores de receptores de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) y a métodos de uso de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 La detección temprana de clases específicas de patógenos es lograda por el sistema inmunitario innato, con la ayuda de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés). Los patógenos detectados incluyen virus, bacterias, protozoos y hongos, y cada uno de estos expresa constitutivamente un grupo de moléculas resistentes a la mutación, específicas de clase, denominadas patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). Estos marcadores moleculares pueden estar compuestos por proteínas, carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos o sus combinaciones, y pueden ubicarse interna o externamente. Ejemplos de PAMP incluyen carbohidratos bacterianos (lipopolisacárido o LPS, manosa), ácidos nucleicos (ARN o ADN bacteriano o viral), peptidoglicanos y ácidos lipoteicoicos (de bacterias Gram positivas); *N*-formilmetionina, lipoproteínas y glucanos fúngicos.

15 Los receptores de reconocimiento de patrones han evolucionado para sacar provecho de tres cualidades de los PAMP. En primer lugar, la expresión constitutiva permite al huésped la detección del patógeno, sin consideración de su etapa de ciclo de vida. En segundo lugar, los PAMP son específicos de clase, lo que permite al huésped la distinción entre patógenos y, de ese modo, la adaptación de su respuesta. En tercer lugar, la resistencia a la mutación permite al huésped el reconocimiento del patógeno, sin consideración de su cepa particular.

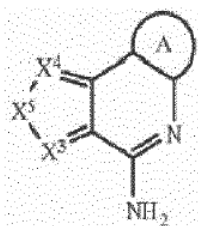
20 Los receptores de reconocimiento de patrones participan en más de una función, además, de solo el reconocimiento de patógenos por medio de los PAMP. Una vez ligados, los receptores de reconocimiento de patrones tienden a agruparse, a reclutar otras proteínas extracelulares e intracelulares en el complejo, e iniciar cascadas de señalización que, en última instancia, afectan la transcripción. Asimismo, los receptores de reconocimiento de patrones participan en la activación de funciones de complemento, coagulación, fagocitosis, inflamación y apoptosis, en respuesta a la detección de patógenos.

25 Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) pueden dividirse en PRR endocíticos o PRR de señalización. Los PRR de señalización incluyen las grandes familias de receptores de tipo Toll ligados a membrana (TLR, por sus siglas en inglés) y receptores de tipo NOD citoplásmicos, mientras que los PRR endocíticos promueven la adhesión, la absorción y la destrucción de microorganismos por fagocitos, sin transmitir una señal intracelular; se hallan en todos los fagocitos y median en la remoción de células apoptóticas. Además, los PRR endocíticos reconocen carbohidratos e incluyen receptores de manosa de macrófagos, receptores de glucano presentes en todos los fagocitos y receptores depuradores que reconocen ligandos cargados.

Síntesis de la invención

35 En la presente solicitud, se proveen compuestos y sus composiciones farmacéuticas, que son útiles moduladores de receptores de tipo toll.

En un aspecto, se proveen en esta solicitud dichos compuestos y sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos aceptables para uso farmacéutico de los mismos, que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (I-A) como se describe en la presente solicitud.



Fórmula (I-A)

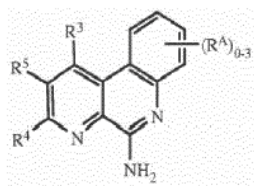
40

en donde:

X³ es N; X⁴ es N o CR³; X⁵ es -CR⁴=CR⁵-;

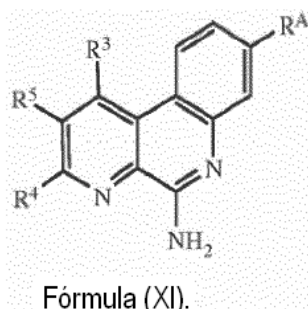
- 5 R^3 es H; R^4 es H; R^5 es seleccionado de halógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^9)_2$, $-NHN(R^9)_2$, $-SR^7$, $-(CH_2)_nOR^7$, $-(CH_2)_nR^7$, $-LR^{10}$, $-OLR^8$, $-OLR^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^5 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, y $-NR^8S(O)_2R^8$;
- 10 cada L es seleccionada independientemente de un enlace, $-(O(CH_2)_m)_t$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilenilo y C_2-C_6 alquinileno, en donde los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilenilo y C_2-C_6 alquinileno de L son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, y $-OP(O)(OR^{10})_2$;
- 15 R^7 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, y C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_1-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, y C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^7 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^{13} , y cada R^{13} es seleccionado independientemente de halógeno, $-CN$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^9OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$;
- 20 cada R^8 es seleccionado independientemente de H, $-CH(R^{10})_2$, C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 heteroalquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterocicloalquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo y C_1-C_6 haloalcoxi, en donde los grupos C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterocicloalquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo y C_1-C_6 haloalcoxi de R^8 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CN$, R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-N(R^9)_2$, $-OR^9$, $-OR^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}OH$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{11})_2$, y $-OP(O)(OR^{11})_2$;
- 25 cada R^9 es seleccionado independientemente de H, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo y C_3-C_6 cicloalquilo, o cada R^9 es independientemente un C_1-C_6 alquilo que junto con N se unen para formar un C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde el anillo C_3-C_8 heterocicloalquilo contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^9 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CN$, R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}OH$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{11})_2$, y $-OP(O)(OR^{11})_2$;
- 30 cada R^{10} es seleccionado independientemente de arilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_8 heterocicloalquilo o a heteroarilo, en donde los grupos arilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_8 heterocicloalquilo o heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^8$, $-NR^9CO_2R^8$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$ y $-C(O)N(R^9)_2$;
- 35 R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^{11} y R^{12} son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, R^8 , $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OOO)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^9)_2$, C_3-C_8 heterocicloalquilo, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-NR^9S(O)_2R^8$, C_1-C_6 aloalquilo y C_1-C_6 haloalcoxi ;
- 40 o R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente C_1-C_6 alquilo y tomados junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo C_3-C_8 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N, O y S;
- 45 El anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^A , en donde cada R^A es independientemente seleccionado de $-R^8$, $-R^7$, $-OR^7$, $-OR^8$, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^8$, $-NR^9C(S)R^8$, $-NR^9C(O)N(R^9)_2$, $-NR^9C(S)N(R^9)_2$, $-NR^9CO_2R^8$, $-NR^9NR^9C(O)R^8$, $-NR^9NR^9C(O)N(R^9)_2$, $-NR^9NR^9CO_2R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-C(O)CH_2C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-(CH_2)_nCO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(S)R^8$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(S)N(R^9)_2$, $-OC(O)N(R^9)_2$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)N(OR^8)R^8$, $-C(NOR^8)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_3R^8$, $-SO_2N(R^9)_2$, $-S(O)R^8$, $-NR^9SO_2N(R^9)_2$, $-NR^9SO_2R^8$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-N(OR^8)R^8$, $-CH=CHCO_2R^8$, $-C(=NH)-N(R^9)_2$, y $-(CH_2)_nNHC(O)R^8$;
- 50 n es, independientemente en cada aparición, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; cada m es independientemente seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I-A), los compuestos tienen una estructura de la Fórmula (X-A):



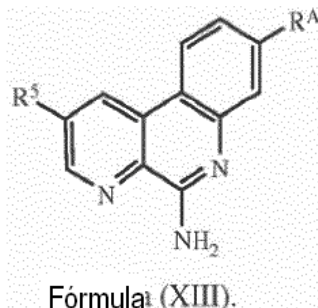
Fórmula (X-A)

5 En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I-A), los compuestos tienen una estructura de la Fórmula (XI):



Fórmula (XI).

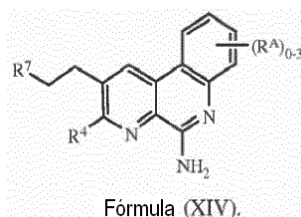
En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I-A), el compuesto tiene una estructura de la Fórmula (XIII):



Fórmula (XIII).

10 En ciertas realizaciones de dichos compuestos de la Fórmula (I-A), Fórmulas (X-A), (XI) y (XIII), R⁵ es seleccionado de halógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)N(R¹¹R¹²), -N(R¹¹R¹²), -N(R⁹)₂, -NHN(R⁹)₂, -LR¹⁰, -OLR⁸, -OLR¹⁰, -SR⁷, -
 15 (CH₂)_nR⁷, -(CH₂)_nOR⁷, -C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino y C₁-C₆ alcoxi, en donde los grupos C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino y C₁-C₆ alcoxi de R⁵ son cada uno sustituidos
 20 opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, y -NHS(O)₂R⁸. En otras realizaciones de dichos compuestos de la Fórmula (I-A), Fórmulas (X-A), (XI) y (XIII) R⁵ es seleccionado de halógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)N(R¹¹R¹²), -N(R¹¹R¹²), N(R⁹)₂, -NHN(R⁹)₂, -LR¹⁰, -
 OLR⁸, -OLR¹⁰, -SR⁷, -(CH₂)_nOR⁷, -(CH₂)_nR⁷, -C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino y C₁-C₆ alcoxi, en donde los grupos -C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino y C₁-C₆ alcoxi son cada uno sustituidos opcionalmente con R⁷.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I-A), los compuestos tienen una estructura de la Fórmula (XIV):

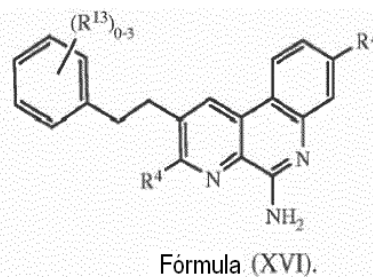
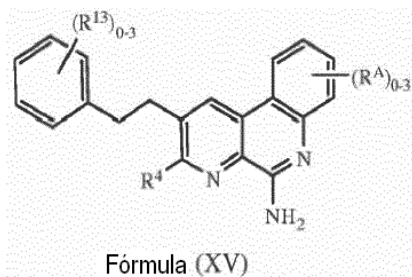


5 En ciertas realizaciones de dichos compuestos de las Fórmulas (XIV) R^5 es seleccionado de halógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^{11}R^{12})$, $-SR^7$, $-(CH_2)_nR^7$, $-(CH_2)_nOR^7$, $-C_1-C_6$ alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino y C_1-C_6 alcoxi, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino y C_1-C_6 alcoxi de R^5 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, y $-NHS(O)_2R^8$.

10 En ciertas realizaciones de dichos compuestos de las Fórmulas (I-A), Fórmulas (X-A), (XI), (XIII) y (XIV), R^7 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo y C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^7 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^{13} y cada R^{13} es seleccionado independientemente de halógeno, $-CN$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LCCO)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^8OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^9)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$.

15 En ciertas realizaciones de dichos compuestos de las Fórmulas (I-A), Fórmulas (X-A), (XI), (XIII) y (XIV), R^7 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_1-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo son cada uno sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos R^{13} y cada R^{13} es seleccionado independientemente de halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, LR^8 , LR^9 , $-LOR^8$ y $-OLR^8$.

20 En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I-A), Fórmulas (X-A), (XI), (XIII) y (XIV), tienen una estructura de la Fórmula (XV) o Fórmula (XVI):



25 En ciertas realizaciones de dichos compuestos de las Fórmulas (I-A), Fórmulas (X-A), (XI) y (XIII) a (XVI), R^{13} es seleccionado de $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^8OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^9)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$.

30 En ciertas realizaciones de dichos compuestos de las Fórmulas (I-A), Fórmulas (X-A), (XI) y (XIII) a (XVI), R^{10} es un arilo o un heteroarilo, en donde los grupos arilo y Heteroarilo son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, y $-N(R^9)_2$.

En ciertas realizaciones de dichos compuestos de las Fórmulas (I-A), Fórmulas (X-A), (XI) y (XIII) a (XVI), R^{10} es fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$ y $-N(R^9)_2$.

35 En ciertas realizaciones de dichos compuestos de las Fórmulas (I-A), Fórmulas (X-A), (XI) y (XIII) a (XVI), R^8 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo y C_1-C_6 haloalquilo. En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula XIII, XIV, XV o XVI, el compuesto es seleccionado de: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-dimetilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato; 2-(4-(dimetilamino)fenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, y 2-(4-metoxifenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-

amina. Cada uno de estos compuestos comprende individualmente una realización preferida de los compuestos, composiciones, y métodos descritos aquí.

En ciertas realizaciones de los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí, el compuesto de las fórmulas (IA) se selecciona a partir de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 2-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-3-carboxilato; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-3-il)metanol; benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; etil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-9-carboxilato; 8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(naftalen-1-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(naftalen-2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; ácido 3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; 2-(3-clorofenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-metanol; 2-(4-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(trifluorometil) fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2,4,5-trimetilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropilfenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-heptilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-((2-metoxietoxi)metoxi) fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-fenoxietoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-fenilbutoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(aliloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(3-fenilpropoxi)fenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(heptan-4-iloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-metilpent-3-eniloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-ciclohexiletoxi) fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)- 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida; 3-metil-9-p-toluil-9,10-dihidrobencofuro[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzonitrilo; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoato; metil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acetato; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; 6-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)hexan-1-ol; ácido 7-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)heptanoico; 11-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)undecan-1-ol; etil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acetato; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propanoico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexanoico ; 8-metil-2-(2-metil-4-(metiltilio)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(hexiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-fenetoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(pentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-metilpentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(tiofen-3-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 2-(3,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(benzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-nitroetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(aminometil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N2,8-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-feniletanol; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(bifenil-2-il)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoico; 5-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona; 6-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)piridin-3-ol; 8-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrílico; (E)-etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 2-(2-metoxifenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-

etilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etilfenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-tert-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4- metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-hidroxi-bencimidamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo; 8-metil-2-(4-(1-morfolinoetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-(4-aminofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)guanidina; 8-metil-2-(4-(1-fenetilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetanitrilo; 2-(4-(piperidin-1- ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin- 2-il)etil)encil)piperidin-4-ol; 2-(4-(aminometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-((etilamino) metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2- il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-carboxílico; 8-metil-2-(4-(1-(fenilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etil-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etoxifenetil)- 8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-fenoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-(2,4- dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxi- 2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol; 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2- il)etanol; 3- metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina; 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 2,5- diamina; 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2- il)acetanitrilo; N-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida; 2-(5-amino- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol; 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol; metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2- il)etil)fenil)propanoato; 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-1-ol; 4-(4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-2-metilbutan-2-ol; 2-(4-(aminometil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; (E)-etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil) acrilato; etil 3-(4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoato; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3- metilencil)propano-1,3-diol; ácido 3-(4-(2-(5-amino- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoico; 5- amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído; etil 4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato; 8-metil-2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2- il)etil)fenil)metanol; etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato; ácido 4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3- metilfenil)metanol; 8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan- 2-ol; 8-metil-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2- metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico; etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2- metilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato; ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 8-il)propanoico; 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol; 5- aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído; 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8- il)etanol; 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol; 8-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8- vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 8-il)metanol; benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 8- (aminometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3- fluoro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-3- fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3- clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8- diamina; 8-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8- propilbenzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin- 5- amina; (5-amino-2-(4-bromofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)- 8- pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5- amino-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8- il)metanol; (2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; metil 4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3- dimetilbenzamida; N-(2-acetamidoetil)- 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5- amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida; 2-(4-metoxifenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,N,3-trimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5- amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida; (4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2- il)etil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-metilbenzamida; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4- etilpiperazin-1-il)metanona; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)- 3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida; 4-(2-(5- aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino) etil)-N,3-dimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino) etil)-N-metilbenzamida; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin- 2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2- ol; 2-(4-butoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(bifenil-4-il)etil)-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; 8-

metil-2-(4-(2-metilaliloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(isopentiloxi)fenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil propil carbonato; etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato; 2-(4-(ciclopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi) etoxi)etanol; dietil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico; 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; 2-(2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol; etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3- metilfenoxi)pentanoato; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; 4-(2-(5-amino- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil etil carbonato; metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi) butanoico; 2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5- amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil hexil carbonato; 2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; dietil 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato; dietil 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)propilfosfonato; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil dimetilsulfamato; (5- amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona; 2-(4-((dimetilamino)metil) fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(1-(dimetilamino)etil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona oxima; 8-metil-2-(4-((metilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)encilamino)etanol; 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol; 1-(4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol; 8-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanonitrilo; (2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol; 8-metil- 2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol; N1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina; ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico; 8-metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)N1,N1-dimetilpropano-1,2-diamina; 8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)etilamino) etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina; 2-(4-(dimetilamino)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin- 3-carboxílico; 4-(1-(4-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)fenol; 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2 il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-ol; y 2-(4-(2-aminopropan- 2-il)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

En ciertas realizaciones de compuestos de la Fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

45 R^A es H o Me. En otras realizaciones dichos compuestos de la Fórmula (XVI), tienen dos grupos R¹³ seleccionados del grupo que consiste de -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -(O(CH₂)₂)₂₋₄OH, -O(CH₂)₂₋₄OH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂), -O(CH₂)₂₋₄COOH, -O(CH₂)₂₋₄CH(CH₃)₂, C₂-C₆ alquilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de -OH, -CH₃, ciclopropilo, -O(CH₂)₂₋₄COOH, -O(CH₂)₂₋₄(PO₃H₂), -COOH, COOCH₃, y -COOCH₂CH₃. En ciertas realizaciones dichos compuestos de la Fórmula 50 (XVI) son seleccionados de: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, y 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

55 Otro aspecto proporcionado en esta solicitud lo constituyen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I-A) como se describe con anterioridad y un portador aceptable para uso farmacéutico.

60 En ciertas realizaciones de este aspecto, la composición farmacéutica se formula para la administración intravenosa, la administración intravital, administración intramuscular, la administración oral, administración rectal, por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en forma de un comprimido, una pastilla, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución para pulverización nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, un

ungüento, gotas oculares o gotas para el oído. En otras realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas además incluyen uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5 Otro aspecto proporcionado en la presente solicitud lo constituyen medicamentos para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un paciente, donde está implicada la modulación de un receptor TLR, y dichos medicamentos comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I-A). En ciertas realizaciones de dichos medicamentos, el receptor TLR es TLR7. En otras realizaciones de dichos medicamentos, el receptor TLR es TLR8. En ciertas realizaciones de dichos medicamentos, el compuesto es un agonista del receptor TLR. En ciertas realizaciones de dichos medicamentos, el compuesto es un agonista del receptor TLR7. En ciertas realizaciones de dichos medicamentos, el compuesto es un agonista del receptor TLR8.

10 Otro aspecto proporcionado en la presente solicitud comprende el uso de un compuesto de la Fórmula (I-A) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un paciente, donde está implicada la modulación de un receptor TLR.

15 Se describen en general en esta solicitud métodos para la modulación de un receptor TLR, donde los métodos comprenden la administración a un sistema o un sujeto que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I-A), o sus sales aceptables para uso farmacéutico o sus composiciones farmacéuticas, para, de ese modo, modular el receptor TLR. En ciertas realizaciones de dichos métodos, el receptor TLR es TLR7. En otras realizaciones de dichos métodos, el receptor TLR es TLR8. En ciertas realizaciones de dichos métodos, el compuesto es un agonista del receptor TLR. En ciertas realizaciones de dichos métodos, el compuesto es un agonista del receptor TLR7. En ciertas realizaciones de dichos métodos, el compuesto es un agonista del receptor TLR8. En ciertas realizaciones de dichos métodos, los métodos comprenden la administración del compuesto a una célula o un sistema de tejido o a un sujeto humano o animal.

En ciertas realizaciones de los métodos que se proporcionan en la presente solicitud para el tratamiento de un sujeto con respecto a una afección o un trastorno específico donde está implicado un TLR, dichos métodos además comprenden una etapa opcional de identificación de un sujeto que necesita dicho tratamiento.

25 Se describen en general en esta solicitud métodos para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno donde está implicada la modulación de un receptor TLR, donde el método comprende la administración a un sistema o un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I-A), o de sus sales aceptables para uso farmacéutico, o sus composiciones, con el fin de tratar, de ese modo la enfermedad o el trastorno. En ciertas realizaciones de dichos métodos, el receptor TLR es TLR7. En otras realizaciones de dichos métodos, el receptor TLR es TLR8. En ciertas realizaciones de dichos métodos, el compuesto es un agonista del receptor TLR. En ciertas realizaciones de dichos métodos, el compuesto es un agonista del receptor TLR7. En ciertas realizaciones de dichos métodos, el compuesto es un agonista del receptor TLR8. En ciertas realizaciones de dichos métodos, los métodos comprenden la administración del compuesto a una célula o un sistema de tejido, o a un sujeto humano o animal.

35 En ciertas realizaciones de dichos métodos, la enfermedad o la afección es una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmunitaria. En ciertas realizaciones de dichos métodos, la enfermedad o afección es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de célula basal, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, HIV o lupus.

45 Se describen en general en la presente solicitud métodos para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, que comprende la administración a un sistema o a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I-A), o de sus sales aceptables para uso farmacéutico, o de sus composiciones, donde la enfermedad proliferativa celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, renal, próstata, colorrectal, tiroideo, ovárico, pancreático, neuronal, pulmonar, uterino o gastrointestinal.

50 Otro aspecto proporcionado en la presente solicitud lo comprenden composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula (I) o (I-A), un antígeno y un portador aceptable para uso farmacéutico, donde dichas composiciones farmacéuticas son composiciones inmunógenas, y el compuesto es un potenciador inmunológico y se presenta en una cantidad eficaz para mejorar una respuesta inmunológica al antígeno, en un sujeto que recibe la composición. En ciertas realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas además incluyen uno o más agentes inmunorreguladores. En ciertas realizaciones, los agentes inmunorreguladores comprenden uno o más coadyuvantes. En ciertas realizaciones, dichos coadyuvantes se seleccionan de coadyuvantes como una composición que contiene minerales, una emulsión oleosa, una formulación de saponina, un virosoma, una partícula de tipo viral, un derivado bacteriano, un derivado bacteriano, un inmunomodulador humano, un bioadhesivo, un mucoadhesivo, una micropartícula, un liposoma, una formulación de polioxietileno éter, una formulación de polioxietileno éster, un polifosfazeno, un péptido de muramilo, o un compuesto de imidazoquinolona. En ciertas realizaciones, el coadyuvante es una emulsión oleosa. En ciertas realizaciones, las composiciones inmunógenas son

útiles como vacunas, y el compuesto se presenta en una cantidad suficiente para producir un efecto inmunoestimulante con la administración.

5 Se describe en general en la presente solicitud métodos para mejorar la eficacia de una composición inmunógena, que comprenden la adición de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o (I-A) a la composición inmunógena.

10 Otro aspecto presentado aquí son composiciones inmunogénicas que comprenden un compuesto de Fórmula (I-A), y un antígeno, donde la cantidad del compuesto es una cantidad efectiva para reforzar una respuesta inmune al antígeno en un sujeto al que se le administra la composición. En ciertas realizaciones de estas composiciones inmunogénicas, el antígeno es un antígeno bacteriano. En ciertas realizaciones de estas composiciones
15 inmunogénicas, el antígeno bacteriano es un antígeno de una cepa de *Neisseria meningitidis*. En otras realizaciones de estas composiciones inmunogénicas, el antígeno es un antígeno viral o un antígeno fúngico. En otras realizaciones, estas composiciones inmunogénicas comprenden además un adyuvante adicional. En ciertas realizaciones de estas composiciones inmunogénicas, el antígeno es un polipéptido. En ciertas realizaciones de estas composiciones inmunogénicas, el polipéptido posee al menos 85% de identidad con una secuencia seleccionada del grupo integrado por las SEC ID NOs: 1-6 que se proveen en la presente.

Breve descripción de las Figuras

20 La Figura 1 muestra el título de anticuerpo bactericida sérico ("SBA") de ciertos compuestos divulgados aquí para potenciar la respuesta inmune a un antígeno bacteriano. La dosis del compuesto en μg se indica a la izquierda, y el cambio en veces sobre la respuesta provocada con MF59/3MenB se muestra a la derecha de cada barra. Los resultados se comparan con "CpG" (oligonucleótido CpG), R848, e Immiqimod (IMIQ)

La Figura 2 muestra el título de anticuerpo bactericida en suero ("SBA") de compuesto 47 divulgado aquí para potenciar la respuesta inmune a un antígeno bacteriano. La dosis del compuesto en μg se indica a la izquierda, y el cambio en veces sobre la respuesta provocada con MF59/3MenB se muestra a la derecha de cada barra. Los resultados se comparan con "CpG" (oligonucleótido CpG), R848, e Immiqimod (IMIQ).

25 La Figura 3 muestra el título de anticuerpo bactericida en suero ("SBA") de compuesto 47 divulgado aquí para potenciar la respuesta inmune a un antígeno bacteriano. La dosis del compuesto en μg se indica a la izquierda, y el cambio en veces sobre la respuesta provocada con MF59/3MenB se muestra a la derecha de cada barra. Los resultados se comparan con "CpG" (oligonucleótido CpG), R848, e Immiqimod (IMIQ).

30 La Figura 4 muestra el título de anticuerpo bactericida en suero ("SBA") título de compuesto 169 divulgado aquí para potenciar la respuesta inmune a un antígeno bacteriano. La dosis del compuesto en μg se indica a la izquierda, y el cambio en veces sobre la respuesta provocada con MF59/3MenB se muestra a la derecha de cada barra. Los resultados se comparan con "CpG" (oligonucleótido CpG), R848, e Immiqimod (IMIQ).

La figura 5 es una compilación de los datos mostrados en las Figuras 1-4.

Descripción detallada de la invención

35 Definiciones

El término "alquenilo", de acuerdo con esta solicitud, se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada, parcialmente insaturado, que tiene por lo menos un enlace doble de carbono-carbono. Los átomos orientados alrededor del enlace doble se encuentran en la conformación cis (Z) o trans (E). Un grupo alquenilo puede estar
40 opcionalmente sustituido. De acuerdo con la presente solicitud, los términos "C₂-C₃ alquenilo", "C₂-C₄ alquenilo", "C₂-C₅ alquenilo", "C₂-C₆ alquenilo", "C₂-C₇ alquenilo" y "C₂-C₈ alquenilo" se refieren a un grupo alquenilo que contiene por lo menos 2, y como máximo, 3; 4; 5; 6; 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo, en general, es un C₂-C₆ alquenilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquenilo, de acuerdo con esta solicitud, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares.

45 El término "alquenileno", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, parcialmente insaturado, derivado de un grupo alquenilo. Un grupo alquenileno puede estar opcionalmente sustituido. De acuerdo con la presente solicitud, los términos "C₂-C₃ alquenileno", "C₂-C₄ alquenileno", "C₂-C₅ alquenileno", "C₂-C₆ alquenileno", "C₂-C₇ alquenileno" y "C₂-C₈ alquenileno" se refieren a un grupo alquenileno que contiene por lo menos 2, y como máximo, 3; 4; 5; 6; 7 u 8 átomos de carbono,
50 respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenileno, en general, es un C₁-C₆ alquenileno. Ejemplos no limitativos de grupos alquenileno de acuerdo con la presente solicitud incluyen etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno y similares.

5 El término "alquilo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada saturado. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido. De acuerdo con esta solicitud, los términos "C₁-C₃ alquilo", "C₁-C₄ alquilo", "C₁-C₅ alquilo", "C₁-C₆ alquilo", "C₁-C₇ alquilo" y "C₁-C₈ alquilo" se refieren a un grupo alquilo que contiene por lo menos 1, y como máximo, 3; 4; 5; 6; 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo, en general, es un C₁-C₆ alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo como se usan en esta solicitud abarcan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares

10 El término "alquilenilo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, saturado, derivado de un grupo alquilo. Un grupo alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido. De acuerdo con la presente solicitud, los términos "C₁-C₃ alquilenilo", "C₁-C₄ alquilenilo", "C₁-C₅ alquilenilo", "C₁-C₆ alquilenilo", "C₁-C₇ alquilenilo" y "C₁-C₈ alquilenilo" se refieren a un grupo alquilenilo que contiene por lo menos 1, y como máximo, 3; 4; 5; 6; 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilenilo, en general, es un C₁-C₆ alquilenilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquilenilo como se usan en la presente solicitud incluyen metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, sec-butileno, t-butileno, n-pentileno, isopentileno, hexileno y similares.

20 El término "alquinilo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada, parcialmente insaturado, que tiene por lo menos un enlace triple de carbono-carbono. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. De acuerdo con la presente solicitud, los términos "C₂-C₃ alquinilo", "C₂-C₄ alquinilo", "C₂-C₅ alquinilo", "C₂-C₆ alquinilo", "C₂-C₇ alquinilo" y "C₂-C₈ alquinilo" se refieren a un grupo alquinilo que contiene por lo menos 2, y como máximo, 3; 4; 5; 6; 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinilo, en general, es un C₂-C₆ alquinilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquinilo, de acuerdo con esta solicitud, incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares.

25 El término "alquinileno", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, parcialmente insaturado, derivado de un grupo alquinilo. Un grupo alquinileno puede estar opcionalmente sustituido. De acuerdo con la presente solicitud, los términos "C₂-C₃ alquinileno", "C₂-C₄ alquinileno", "C₂-C₅ alquinileno", "C₂-C₆ alquinileno", "C₂-C₇ alquinileno" y "C₂-C₈ alquinileno" se refieren a un grupo alquinileno que contiene por lo menos 2, y como máximo, 3; 4; 5; 6; 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinileno, en general, es un C₂-C₆ alquinileno. Ejemplos no limitativos de grupos alquinileno de acuerdo con la presente solicitud incluyen etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno y similares.

35 El término "alcoxi," de acuerdo con la presente solicitud, se refiere al grupo -OR_a, donde R_a es un grupo alquilo como se define en esta solicitud. Un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido. De acuerdo con la presente solicitud, los términos "C₁-C₃ alcoxi", "C₁-C₄ alcoxi", "C₁-C₅ alcoxi", "C₁-C₆ alcoxi", "C₁-C₇ alcoxi" y "C₁-C₈ alcoxi" se refieren a un grupo alcoxi donde la unidad estructural alquilo contiene por lo menos 1, y como máximo, 3; 4; 5; 6; 7 u 8, átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxi de acuerdo con la presente solicitud incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares.

40 El término "arilo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático, y donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos no limitativos de grupos arilo, de acuerdo con la presente solicitud, incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, antraceno y similares.

45 El término "arileno", de acuerdo con esta solicitud, significa un radical divalente derivado de un grupo arilo. Un grupo arileno puede estar opcionalmente sustituido.

El término "ciano", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un grupo -CN.

50 El término "cicloalquilo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un montaje de anillos saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, fusionado bicíclico, fusionado tricíclico o puenteado policíclico. De acuerdo con esta solicitud, los términos "C₃-C₅ cicloalquilo", "C₃-C₆ cicloalquilo", "C₃-C₇ cicloalquilo", "C₃-C₈ cicloalquilo", "C₃-C₉ cicloalquilo" y "C₃-C₁₀ cicloalquilo" se refieren a un grupo cicloalquilo donde el montaje de anillos saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, fusionado bicíclico o puenteado policíclico contiene por lo menos 3, y como máximo, 5; 6; 7; 8; 9 ó 10 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo conforme a esta invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, decahidronaftalenilo, 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indenilo y similares.

55 El término "halógeno", de acuerdo con esta solicitud, se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I).

El término "halo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a radicales halógeno: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

5 Los términos "haloalquilo" o "alquilo sustituido con halo", o "alquilo halo-sustituido", de acuerdo con la presente invención, se refieren a un grupo alquilo como se define en esta solicitud, sustituido con uno o más grupos halógeno, donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos no limitativos de dichos grupos haloalquilo de cadena recta o ramificada, de acuerdo con esta solicitud, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos con uno o más grupos halógeno, donde los grupos halógeno son iguales o diferentes, por ejemplo, sin limitación, trifluormetilo, pentafluoretilo y similares.

10 Los términos "haloalqueno" o "alqueno sustituido con halo", o "alqueno halo-sustituido", de acuerdo con la presente invención, se refieren a un grupo alqueno como se define en esta solicitud, sustituido con uno o más grupos halógeno, donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalqueno puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos no limitativos de dichos grupos haloalqueno de cadena recta o ramificada, de acuerdo con esta solicitud, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, donde los grupos halógeno son iguales o diferentes.

15 Los términos "haloalquino" o "alquino sustituido con halo", o "alquino halo-sustituido", de acuerdo con la presente invención, se refieren a un grupo alquino como se define anteriormente, sustituido con uno o más grupos halógeno, donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalquino puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos no limitativos de dichos grupos haloalquino de cadena recta o ramificada, de acuerdo con esta solicitud, incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, donde los grupos halógeno son iguales o diferentes.

20 El término "haloalcoxi", como se usa en esta solicitud, se refiere a un grupo alcoxi como se define en esta solicitud, sustituido con uno o más grupos halógeno, donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos, sin limitación, de dichos grupos haloalcoxi de cadena recta o ramificada, de acuerdo con la presente invención, incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, donde los grupos halógeno son iguales o diferentes.

25 El término "heteroalquilo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un grupo alquilo como se define en esta solicitud, donde uno o más átomos de carbono están reemplazados, de modo independiente, por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o sus combinaciones.

30 El término "heteroarilo", conforme a la presente invención, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros de anillo, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático, por lo menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. Un grupo heteroarilo puede contener uno o más sustituyentes. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo, de acuerdo con la presente invención, incluyen benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopirranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzazepinilo, bencimidazolilo, benzotiopirranilo, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, cinolinilo, furazanilo, furilo, furopiridinilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, indolin-2-ona, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 4H-quinolizínilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo.

35 El término "heterocicloalquilo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un cicloalquilo, como se define en esta solicitud, donde uno o más de los carbonos de anillo están reemplazados por una unidad estructural seleccionada de -O-, -N-, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un grupo protector de nitrógeno, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos O o S adyacentes. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo, de acuerdo con esta invención, incluyen morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, tioxanilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo y 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo.

45 El término "heteroátomo", de acuerdo con la presente invención, se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio.

50 El término "hidroxilo", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere al grupo -OH.

El término “hidroxialquilo”, de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un grupo alquilo como se define en esta solicitud, sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos no limitativos de grupos C₁–C₆ hidroxialquilo de cadena recta o ramificada como se emplean en esta invención incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n–butilo sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

5 El término “isocianato”, conforme a la presente solicitud, se refiere a un grupo –N=C=O.

El término “isotiocianato”, conforme a la presente solicitud, se refiere a un grupo –N=C=S.

El término “mercaptilo”, de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un grupo (alquilo)S–.

10 El término “opcionalmente sustituido”, de acuerdo con esta solicitud, significa que el grupo al que se hace referencia puede estar o no sustituido con uno o más grupos adicionales, seleccionados de manera individual e independiente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, mercaptilo, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo y amino, que incluye grupos amino mono– y di–sustituidos, y sus derivados protegidos. Ejemplos no limitativos de sustituyentes opcionales comprenden halo, –CN, =O, =N–OH, =N–OR, =N–R, –OR, –C(O)R, –C(O)OR, –OC(O)R, –OC(O)OR, –C(O)NHR, –C(O)NR₂, –OC(O)NHR, –OC(O)NR₂, –SR–, –S(O)R, –S(O)₂R, –NHR, –N(R)₂, –NHC(O)R, –NRC(O)R, –NHC(O)OR, –NRC(O)OR, S(O)₂NHR, –S(O)₂N(R)₂, –NHS(O)₂NR₂, –NRS(O)₂NR₂, –NHS(O)₂R, –NRS(O)₂R, C₁–C₈ alquilo, C₁–C₈ alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁–C₈ alquilo sustituido con halo y C₁–C₈ alcoxi sustituido con halo, donde cada R se selecciona de modo independiente de H, halo, C₁–C₈ alquilo, C₁–C₈ alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁–C₈ alquilo sustituido con halo y alcoxi C₁–C₈ sustituido con halo. La colocación y la cantidad de dichos grupos sustituyentes se realizan de acuerdo con las limitaciones de valencia entendidas de cada grupo; por ejemplo, =O es un sustituyente adecuado para un grupo alquilo, si bien no lo es para un grupo arilo.

25 El término “solvato”, de conformidad con la presente solicitud, se refiere a un complejo de variable estequiometría formado por un soluto (a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), o una de sus sales, como se describe en la presente solicitud) y un solvente. Ejemplos no limitativos de solventes son agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético.

El término “aceptable”, con respecto a una formulación, composición o un ingrediente, de conformidad con esta solicitud, significa que no tiene efecto nocivo persistente sobre la salud general del sujeto tratado.

30 El término “administración” o administrar el compuesto objeto significa la provisión de un compuesto de la Fórmula (I), o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico, un solvato aceptable para uso farmacéutico, o uno de sus profármacos, a un sujeto que necesita tratamiento.

35 El término “cáncer”, de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de manera descontrolada, y en algunos casos, a hacer metástasis (diseminar). Los tipos de cáncer abarcan, sin limitación, tumores sólidos (tales como aquellos de la vejiga, el intestino, el cerebro, la mama, el endometrio, el corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otros órganos endocrinos (tiroides), la próstata, la piel (melanoma), o tumores hematológicos (tales como las leucemias).

El término “portador”, de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a compuestos químicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en esta solicitud, en células o tejidos.

40 Los términos “coadministración” o “administración conjunta/combinada” o similares de acuerdo con la presente solicitud tienen la intención de contemplar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y tienen el propósito de incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no necesariamente se administran por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

45 El término “trastorno dermatológico”, de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos abarcan, sin limitación, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos vesiculares, enfermedad del tejido conjuntivo, dermatitis de contacto, eccema, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren–Larsson, queratosis actínica, carcinoma de célula basal y urticaria.

El término “diluyente”, de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a compuestos químicos que se usan con el fin de diluir un compuesto descrito en la presente solicitud antes de la administración. Los diluyentes además pueden usarse para estabilizar compuestos descritos en esta solicitud.

50 Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usan en la presente solicitud, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en esta solicitud administrado, que aliviará a cierto alcance uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección tratada. El resultado puede ser la reducción o el alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un

sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se revela en esta solicitud, necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada, en cualquier caso individual, puede ser determinada usando técnicas, tales como un estudio de escala de dosis.

- 5 Los términos "mejorar" o "mejoría", de acuerdo con la presente solicitud, significan el incremento o la prolongación, ya sea en la potencia, ya sea en la duración, de un efecto deseado. En consecuencia, con respecto a la mejoría del efecto de agentes terapéuticos, el término "mejorar" se refiere a la capacidad para incrementar o prolongar, ya sea la potencia, ya sea la duración, del efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz para la mejoría", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos "fibrosis" o "trastorno fibroso", de acuerdo con la presente solicitud, se refieren a afecciones que siguen a la inflamación aguda o crónica y que se asocian con la acumulación anormal de células o colágeno, e incluyen, sin limitación, fibrosis de tejidos u órganos individuales tales como el corazón, el riñón, las articulaciones, el pulmón o la piel, y abarcan trastornos como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosa criptógena.

- 15 El término "iatrogénico", de acuerdo con la presente solicitud, significa una afección, un trastorno o una enfermedad creados o empeorados por el tratamiento médico o quirúrgico.

- 20 El término "cantidad inmunológicamente eficaz", de acuerdo con la presente solicitud, significa la administración de una cantidad suficiente a un individuo, ya sea en una sola dosis, ya sea como parte de una serie, eficaz para el tratamiento o la prevención de un trastorno o una enfermedad inmunológica. Esta cantidad varía de acuerdo con la salud y el estado físico del individuo por tratar, la edad, el grupo taxonómico del individuo por tratar (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), la capacidad del sistema inmunológico del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la evaluación médica del tratamiento de la situación clínica y otros factores pertinentes. Se espera que la cantidad se encuentre dentro de un rango relativamente amplio que puede ser determinado a través de ensayos de rutina.

- 25 El término "trastornos inflamatorios", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (a partir de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de nervios), calor (por la vasodilatación), enrojecimiento (rubor, por la vasodilatación y el mayor flujo sanguíneo), hinchazón (tumor, por la excesiva afluencia o el restringido efluente de fluido) y la pérdida de función (*functio laesa*, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación adopta muchas formas, y abarca, sin limitación, la inflamación representada por una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosa, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterada, parenquimatosa, plásica, productiva, proliferativa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática o ulcerosa. Los trastornos inflamatorios además incluyen, sin limitación, aquellos que afectan los vasos sanguíneos (poliarteritis, artritis temporal); las articulaciones (artritis; cristalina, artrosis, psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter); el tracto gastrointestinal (enfermedad); la piel (dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).

- 40 El término "modular", de acuerdo con la presente solicitud, significa la interacción con un blanco, ya sea directa, ya sea indirectamente, de modo de alterar la actividad del blanco, que incluye, solo a modo de ejemplo, la mejoría de la actividad del blanco, la inhibición de la actividad del blanco, la limitación de la actividad del blanco, o la extensión de la actividad del blanco.

El término "modulador", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a una molécula que interactúa con un blanco, ya sea directamente, ya sea indirectamente. Las interacciones incluyen, sin limitación, las interacciones de un agonista o un antagonista.

- 45 Los términos "enfermedad ocular" o "enfermedad oftálmica", de acuerdo con la presente solicitud, se refieren a enfermedades que afectan los ojos y potencialmente los tejidos circundantes. Las enfermedades oculares u oftálmicas incluyen, sin limitación, conjuntivitis, retinitis, escleritis, uveítis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, conjuntivitis papilar y retinitis por citomegalovirus (CMV).

- 50 El término "farmacéuticamente aceptable" o "aceptable para uso farmacéutico", de acuerdo con esta solicitud, se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos que aquí se describen. Dichos materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera nociva con cualquiera de los componentes de la composición en la cual están contenidos.

- 55 El término "sal farmacéuticamente aceptable", de acuerdo con esta solicitud, se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa en un organismo al cual se administra, y no anula la actividad biológica y las propiedades de los compuestos que aquí se describen.

Los términos "combinación" o "combinación farmacéutica", de acuerdo con la presente solicitud, significan un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluyen tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente en forma simultánea, en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea en forma simultánea, ya sea en forma concurrente o sucesiva, sin límites de tiempo específicos, donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto además se aplica a tratamientos de cócteles, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

Los términos "composición" o "composición farmacéutica" de acuerdo con la presente solicitud se refieren a por lo menos un compuesto tal como los compuestos de la Fórmula (I) descritos en esta solicitud, con por lo menos uno, y opcionalmente, más de un componente químico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesadores o excipientes.

El término "enfermedad respiratoria", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a enfermedades que afectan los órganos, involucrados en la respiración, tales como la nariz, la garganta, laringe, tráquea, los bronquios y pulmones. Las enfermedades respiratorias abarcan, sin limitación, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma severa aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de inicio en la niñez, asma de inicio en la adultez, asma con variante de tos, asma ocupacional, asma resistente a corticoesteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística e hipoxia.

El término "sujeto" o "paciente", de acuerdo con la presente solicitud, contempla mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos comprenden, sin limitación, seres humanos, chimpancés, simios, monos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas y similares. Ejemplos de no mamíferos abarcan, sin limitación, aves, peces y similares. Con frecuencia, el sujeto es un ser humano, y puede ser un ser humano que ha sido diagnosticado y necesita tratamiento de una enfermedad o de un trastorno aquí descrito.

El término "modulador de TLR", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a un compuesto que modula un receptor TLR.

Los términos "enfermedad de TLR" o "una enfermedad o un trastorno asociados con la actividad de TLR", de acuerdo con la presente solicitud, se refieren a cualquier enfermedad asociada con un receptor de tipo toll. Dichas enfermedades o dichos trastornos incluyen, sin limitación, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias y enfermedades autoinmunitarias, tales como, solo a modo de ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARD), enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, HIV y lupus.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", de acuerdo con la presente solicitud, se refiere a una cantidad de un compuesto que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, logra mejor tratamiento, sanación, prevención o mejoría de una enfermedad, un trastorno o efecto colateral, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o de un trastorno. El término además incluye, dentro de su alcance, cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Los términos "trato" "tratar" o "tratamiento", de conformidad con la presente solicitud, se refieren a métodos para el alivio, la mitigación o la mejoría de los síntomas de una enfermedad o afección; la prevención de síntomas adicionales; la mejoría o la prevención de causas metabólicas subyacentes de los síntomas; la inhibición de la enfermedad o afección; la detención del desarrollo de la enfermedad o afección; el alivio de la enfermedad o afección; el logro de la regresión de la enfermedad o afección; el alivio de una afección causada por la enfermedad o afección; o la detención de los síntomas de la enfermedad o afección, ya sea en forma profiláctica, ya sea en forma terapéutica.

Otros objetivos, características y ventajas de los métodos, las composiciones y las combinaciones que aquí se describen serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que si bien indican realizaciones específicas, la descripción detallada y los ejemplos específicos se proporcionan solo a modo de ilustración.

Descripción de las realizaciones preferidas

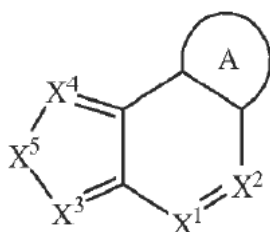
Se proveen en la presente solicitud compuestos y sus composiciones farmacéuticas, que son moduladores de receptores de tipo toll (TLR). En ciertas realizaciones, ciertos compuestos descritos en esta solicitud y sus

5 composiciones farmacéuticas son agonistas de receptores de tipo toll. En otras realizaciones, dichos compuestos y sus composiciones farmacéuticas son agonistas de TLR7. En otras realizaciones, dichos compuestos y sus composiciones farmacéuticas son agonistas de TLR8. En otras realizaciones, dichos compuestos y sus composiciones farmacéuticas son agonistas tanto de TLR7 como de TLR8, es decir, que dichos compuestos y sus composiciones farmacéuticas son agonistas duales de TLR7 y TLR8.

Se proveen en la presente solicitud compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de TLR. En ciertas realizaciones, dichos TLR son TLR7 y TLR8.

10 Los moduladores de TLR proporcionados en la presente solicitud incluyen compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros.

Se describen en general compuestos, sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, hidratos), isómeros individuales y mezclas de sus isómeros, que tienen la estructura de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

15 en donde:

X^1 es N o $CN(R^1R^2)$; X^2 es N o $CN(R^1R^2)$, con la condición de que cuando X^1 es $CN(R^1R^2)$ entonces X^2 es N;

X^3 es N o CR^6 ;

X^4 es N o CR^3 ; y X^5 es $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=N-$ o $-N=CR^5-$;

20 R^1 y R^2 son cada uno seleccionados independientemente de H, $-C(O)R^8$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo,

25 en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, o C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^1 y R^2 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, $=O$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, C_3-C_8 heterocicloalquilo, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-NR^9S(O)_2R^8$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LOP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$, $-OLP(O)(OR^{10})_2$, C_1-C_6 haloalquilo y C_1-C_6 haloalcoxi, y en donde los grupos arilo y heteroarilo de R^1 y R^2 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, C_3-C_8 heterocicloalquilo, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-NR^9S(O)_2R^8$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LOP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$, $-OLP(O)(OR^{10})_2$, C_1-C_6 haloalquilo y C_1-C_6 haloalcoxi,

30 o R^1 y R^2 son cada uno independientemente C_1-C_6 alquilo que puede ser sustituido como se describió anteriormente y, tomados junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un C_3-C_8 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

35 R^3 y R^6 son cada uno seleccionados independientemente de H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo,

en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, o C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^3 y R^6 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, $=O$, R^7 , $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$ y $-NR^9S(O)_2R^8$, y

40 en donde los grupos arilo y heteroarilo de R^3 y R^6 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, R^7 , $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$ y $-NR^9S(O)_2R^8$;

R^4 y R^5 son cada uno seleccionados independientemente de H, halógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^9)_2$, $-NHN(R^9)_2$, $-SR^7$, $-(CH_2)_nOR^7$, $-(CH_2)_nR^7$, $-LR^8$, $-LR^{10}$, $-OLR^8$, $-OLR^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo,

5 en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, o C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^4 y R^5 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, $=O$, $-NO_2$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-Si(R^8)_3$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, y $-NR^9S(O)_2R^8$, y

10 en donde los grupos arilo y heteroarilo de R^4 y R^5 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-Si(R^8)_3$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, y $-NR^9S(O)_2R^8$;

o R^3 y R^4 , o R^4 y R^5 , o R^5 y R^6 , cuando se presentan en átomos de anillos adyacentes, pueden opcionalmente estar enlazados juntos para formar un anillo de 5-6 miembros, en donde el anillo de 5-6 miembros es opcionalmente sustituido con R^7 ;

15 cada L es seleccionada independientemente de un enlace, $-(O(CH_2)_m)_t$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilenilo y C_2-C_6 alquilenilo, en donde los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilenilo y C_2-C_6 alquilenilo de L son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, y $-OP(O)(OR^{10})_2$;

20 R^7 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_8 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, y C_3-C_8 heterocicloalquilo,

en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, o C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^7 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^{13} , y cada R^{13} es seleccionado independientemente de halógeno, $-CN$, $=O$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^8OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LC(=N-OR^8)R^8$, $-LC(=NH)-NHOR^8$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LOP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$;

30 en donde los grupos arilo y heteroarilo de R^7 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^{13} , y cada R^{13} es seleccionado independientemente de halógeno, $-CN$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^8OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LC(=N-OR^8)R^8$, $-LC(=NH)-NHOR^8$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LOP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$;

35 cada R^8 es seleccionado independientemente de H, $-CH(R^{10})_2$, C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 heteroalquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterocicloalquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo y C_1-C_6 haloalcoxi, en donde los grupos C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterocicloalquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo y C_1-C_6 haloalcoxi de R^8 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CN$, R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^9)_2$, $-OR^9$, $-OR^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}OH$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{11})_2$, y $-OP(O)(OR^{11})_2$;

40 cada R^9 es seleccionado independientemente de H, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-Si(R^8)_3$, $-S(O)_2R^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo y C_3-C_6 cicloalquilo, o cada R^9 es independientemente un C_1-C_6 alquilo que junto con N se unen para formar un C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde el anillo C_3-C_8 heterocicloalquilo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^9 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CN$, R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11}R^{12})$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}OH$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{11})_2$, y $-OP(O)(OR^{11})_2$;

50 cada R^{10} es seleccionado independientemente de arilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_8 heterocicloalquilo y heteroarilo, en donde los grupos arilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_8 heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-N(R^9)_2$, $-NR^9C(O)R^8$, $-NR^9CO_2R^8$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$ y $-C(O)N(R^9)_2$;

55 R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo,

5 en donde los grupos C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, y C₃-C₈ heterocicloalquilo de R¹¹ y R¹² son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, =O, R⁸, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -NR⁸C(O)R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁹)₂, C₃-C₈ heterocicloalquilo, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, -NR⁹S(O)₂R⁸, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi, y en donde los

10 o R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente C₁-C₆ alquilo y tomados junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo C₃-C₈ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

15 el anillo A es un arilo o un heteroarilo, donde los grupos arilo o heteroarilo del anillo A están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^A, donde cada R^A se selecciona de modo independiente de halógeno, -R⁵, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -

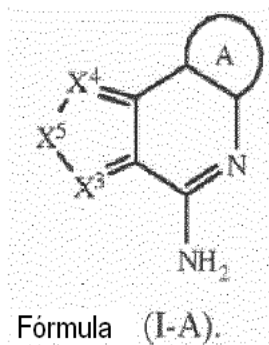
20 (CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂ y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸, y dos sustituyentes adyacentes en el anillo A pueden unirse para formar un anillo de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos como miembros de anillo; y

n es, de modo independiente en cada aparición, 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7 u 8;

cada m se selecciona de manera independiente de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

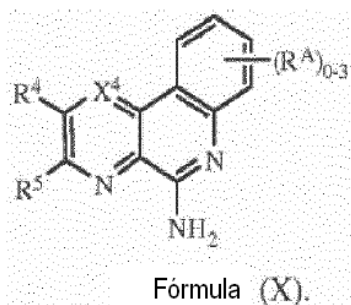
t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

En realizaciones de la presente invención los compuestos tienen una estructura de la Fórmula (I-A):

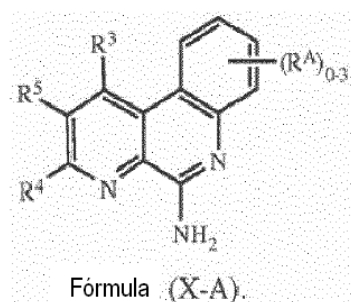


25 En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (IA), el anillo A es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^A, en donde cada R^A se selecciona independientemente de -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂, y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸.

30 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (1), sus sales aceptables para uso farmacéutico, sus solvatos aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, hidratos), isómeros individuales y mezclas de sus isómeros tienen la estructura de la Fórmula (X):

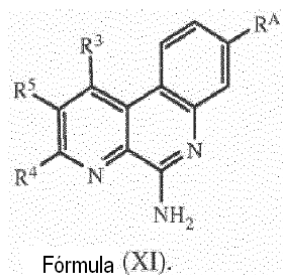


En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (X), sus sales aceptables para uso farmacéutico, sus solvatos aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, hidratos), isómeros individuales y mezclas de sus isómeros tienen la estructura de la Fórmula (X-A),

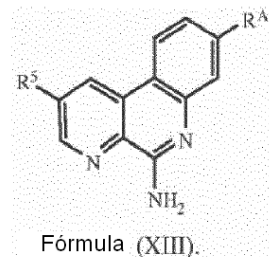


5

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, sus solvatos aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, hidratos), isómeros individuales y mezclas de sus isómeros tienen la estructura de la Fórmula (XI),



10 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, sus solvatos aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, hidratos), isómeros individuales y mezclas de sus isómeros tienen la estructura de la Fórmula (XIII),



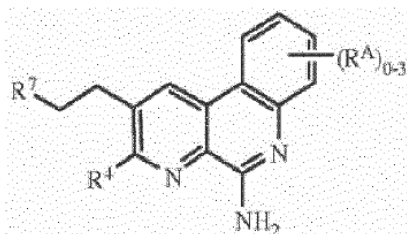
15 En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI y XIII, R⁴ es H y R⁵ es seleccionado independientemente de halógeno, -C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)N(R¹¹R¹²), -N(R¹¹R¹²), -N(R⁹)₂, -NHN(R⁹)₂, -SR⁷, -(CH₂)_nOR⁷, -(CH₂)_nR⁷, -LR⁸, -LR¹⁰, -OLR⁸, -OLR¹⁰, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, arilo, heteroarilo, C₃-C₈ cicloalquilo, y C₃-C₈ heterocicloalquilo, en donde los grupos C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino, C₁-C₆ alcoxi,

5 C₁-C₆ haloalcoxi, C₃-C₈ cicloalquilo, o C₃-C₈ heterocicloalquilo de R⁵ son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -Si(R⁸)₃, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, y -NR⁹S(O)₂R⁸, y en donde los grupos arilo y heteroarilo de R⁵ son cada uno sustituidos

5 opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -R⁷, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -C(O)N(R⁹)₂, -Si(R⁸)₃, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, y -NR⁹S(O)₂R⁸,

10 En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI y XIII, cada L es seleccionada independientemente de un enlace, -(O(CH₂)_m)₁-, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenileno y C₂-C₆ alquinileno, en donde los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenileno y C₂-C₆ alquinileno de L son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -R⁸, -OR³, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, y -OP(O)(OR¹⁰)₂.

15 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, sus solvatos aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, hidratos), isómeros individuales y mezclas de sus isómeros tienen la estructura de la Fórmula (XIV),



Fórmula (XIV).

20 En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI, XIII y XIV, R⁷ es seleccionado de H, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, y C₃-C₈ heterocicloalquilo, en donde los grupos C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, y C₃-C₈ heterocicloalquilo de R⁷ son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R¹³ y cada R¹³ es seleccionado independientemente de halógeno -CN, =O, -LR⁹, -LOR⁹, -OLR⁹, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -OLR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -OLR⁸, -LSR⁸, -LSR¹⁰, -LC(O)R⁸, -OLC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NR⁹R¹¹, -LCCO)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)₂R⁸, -LS(O)R⁸, -LC(O)NR⁹OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LC(=N-OR⁸)R⁸, -LC(=NH)-NHOR⁸, -NHC(=NH)NH₂, -LS(O)₂N(R⁹)₂, -OLS(O)₂N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)₂R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂, -LOP(O)(OR⁸)₂, -LP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂.

25

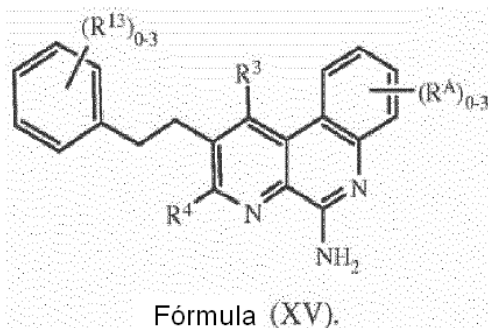
30 En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI, XIII y XIV, R⁷ es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R¹³ y cada R¹³ es seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -LR⁹, -LOR⁹, -OLR⁹, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -OLR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -OLR⁸, -LSR⁸, -LSR¹⁰, -LC(O)R⁸, -OLC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LC(O)NR⁹R¹¹, -LC(O)NR⁹R⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R⁸, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)₂R⁸, -LS(O)R⁸, -LC(O)NR⁹OH, -LNR⁹C(O)R⁸, -LNR⁹C(O)OR⁸, -LC(=N-OR⁸)R⁸, -LC(=NH)-NHOR⁸, -NHC(=NH)NH₂, -LS(O)₂N(R⁹)₂, -OLS(O)₂N(R⁹)₂, -LNR⁹S(O)₂R⁸, -LC(O)NR⁹LN(R⁹)₂, -LP(O)(OR⁸)₂, -LOP(O)(OR⁸)₂, -LP(O)HOR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂.

35 En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI, XIII y XIV, R⁷ es seleccionado de H, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, y C₃-C₈ heterocicloalquilo, y los grupos C₁-C₆ alquilo, C₃-C₈ cicloalquilo, y C₃-C₈ heterocicloalquilo son cada uno sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos R¹³ y cada R¹³ es seleccionado independientemente de halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, LR⁸, LR⁹, OLR⁸ y -LOR⁸.

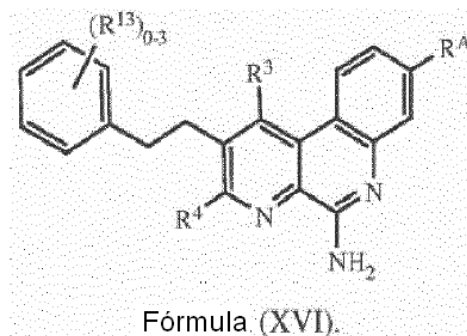
40 En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI, XIII y XIV, R⁷ es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R¹³ y cada R¹³ es seleccionado independientemente de halógeno, C₁-C₆ haloalquilo, LR⁸, LR⁹, OLR⁸ y -LOR⁸.

45 En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-a), (X-A), X, XI, XIII y XIV, cada L es seleccionada independientemente de un enlace, -(O(CH₂)_m)₁-, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenileno y C₂-C₆ alquinileno, en donde los C₁-C₆ alquilo C₂-C₆ alquenileno y C₂-C₆ alquinileno de L son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -R⁸, -OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, y -OP(O)(OR¹⁰)₂.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, sus solvatos aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, hidratos), isómeros individuales y mezclas de sus isómeros tienen la estructura de la Fórmula (XV),



- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, sus solvatos aceptables para uso farmacéutico (por ejemplo, hidratos), isómeros individuales y mezclas de sus isómeros tienen la estructura de la Fórmula (XVI),



- 10 En ciertos compuestos de la Fórmula (XV) o (XVI), R^{13} es independientemente seleccionado de H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, F, Cl, Br, $-CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(O(CH_2)_2)_{2-4}OH$, $-O(CH_2)_{2-4}OH$, $-O(CH_2)_{2-4}(PO_3H_2)$, $-O(CH_2)_{2-4}COOH$, $-O(CH_2)_{2-4}CH(CH_3)_2$, C_2-C_6 alquilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-CH_3$, ciclopropilo, $-O(CH_2)_{2-4}COOH$, $-O(CH_2)_{2-4}(PO_3H_2)$, $-COOH$, $COOCH_3$, y $-COOCH_2CH_3$.
- 15 En algunos de estos compuestos, el anillo fenilo del grupo fenetilo tiene uno a tres grupos R^{13} . Opcionalmente, R^A es H o $-CH_3$. En ciertas realizaciones, estos compuestos tienen dos grupos R^{13} presentes, y los grupos R^{13} se seleccionan del grupo que consiste de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, F, Cl, Br, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_3CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(O(CH_2)_2)_{2-4}OH$, $-O(CH_2)_{2-4}OH$, $-O(CH_2)_{2-4}(PO_3H_2)$, $-O(CH_2)_2$, $4-COOH$, $-O(CH_2)_{2-4}CH(CH_3)_2$, C_2-C_6 alquilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-CH_3$, ciclopropilo, $-O(CH_2)_{2-4}COOH$, $-O(CH_2)_{2-4}(PO_3H_2)$, $-COOH$, $COOCH_3$, y $-COOCH_2CH_3$.
- 20 En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula XIII, XIV, XV o XVI, el compuesto es seleccionado de: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-dimetilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato; 2-(4-(dimetilamino)fenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, y 2-(4-metoxifenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. Cada uno de estos compuestos comprende
- 25 individualmente una realización preferida de los compuestos, composiciones, y métodos descritos aquí.

- En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) que se describen en la presente solicitud se combinan con un antígeno, y opcionalmente, un portador, un excipiente o coadyuvante farmacéuticamente aceptable, con el fin de proporcionar una composición inmunógena. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (XVI) como se describen en esta solicitud se combinan con un antígeno, y opcionalmente, un portador, excipiente o coadyuvante farmacéuticamente aceptable, con el fin de proporcionar una composición inmunógena. En otras realizaciones, dicha composición inmunógena comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un antígeno, donde el antígeno incluye, sin limitación, un antígeno bacteriano, un antígeno viral, un antígeno fúngico, un antígeno tumoral, o un antígeno asociado con STD (enfermedad de transmisión sexual, por sus siglas en inglés), la enfermedad de Alzheimer,
- 30 trastornos respiratorios, trastornos autoinmunitarios tales como, solo a modo de ejemplo, artritis reumatoide o lupus;
- 35 trastornos pediátricos y obesidad; y donde la cantidad del compuesto es una cantidad eficaz para mejorar una respuesta inmunitaria al antígeno en un sujeto al cual es administrada la composición. En otras realizaciones, dicha

composición inmunógena comprende un compuesto de la Fórmula (XVI) y un antígeno, donde el antígeno incluye, sin limitación, un antígeno bacteriano, un antígeno viral, un antígeno fúngico, un antígeno tumoral, o un antígeno asociado con STD, la enfermedad de Alzheimer, trastornos respiratorios, trastornos autoinmunitarios tales como, solo a modo de ejemplo, artritis reumatoide o lupus; trastornos pediátricos y obesidad; y donde la cantidad del compuesto es una cantidad eficaz para mejorar una respuesta inmunitaria al antígeno en un sujeto al cual es administrada la composición. Los antígenos adecuados para el uso en dichas composiciones inmunógenas se describen en la presente solicitud.

En ciertas realizaciones, dichas composiciones inmunógenas incluyen un antígeno bacteriano de una cepa de *Neisseria meningitidis*, tal como el serogrupo A, C, W135, Y y/o B. Los antígenos específicos para el uso en estas composiciones son los descritos en la presente solicitud. En otras realizaciones, dichas composiciones inmunógenas y otras proporcionadas en esta solicitud se usan como vacunas; su uso en el tratamiento de trastornos asociados con el antígeno incluido en la composición se describe en esta solicitud.

En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI y XIII-XVI, cada R¹³ es independientemente seleccionado de LR¹⁰, LOR¹⁰, LR⁸, -LOR⁸, -LSR⁸, LS10, -LC(O)OR⁸, -LN(R⁹)₂, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)₂R⁸, -LS(O)R⁸, -LP(O)(OR⁸)₂, -OLP(O)(OR⁸)₂, -LP(O)(OR¹⁰)₂ y -OLP(O)(OR¹⁰)₂.

En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI y XIII-XVI, cada L es seleccionada independientemente de un enlace, -(O(CH₂)_m)₁-, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquilenilo y C₂-C₆ alquinileno, en donde los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquilenilo y C₂-C₆ alquinileno de L son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -R⁸, -OR⁸, -N(R⁹)₂, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, y -OP(O)(OR¹⁰)₂.

En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI y XIII-XVI, R¹⁰ es un arilo o un heteroarilo, en donde los grupos arilo y Heteroarilo son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -R⁸, -OR⁸, LR⁹ y -N(R⁹)₂. En otras realizaciones de compuestos de las Fórmulas I, (I-A), (X-A), X, XI y XIII-XVI, R¹⁰ es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -R⁸, -OR⁸, y -N(R⁹)₂.

En ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas (I-A). (X-A). X, XI y XIII-XVI. R⁸ es seleccionado de H, C₁-C₆ alquilo y C₁-C₆ haloalquilo.

En ciertas realizaciones los compuestos de Fórmula (I) es 3-cloro-2-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; pirimido[4,5-c]quinolin-5-amina; 2-(etoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; pirimido[4,5-e]quinolin-3,5-diamina; 3-(metiltio)pirimido[4,5-e]quinolin-5-amina; (E)-2-(2-ciclopropilvinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(pent-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol; 2-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-3-amina; (E)-2-(3-fenilprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-2-metilbutan-2-ol; 2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-fenilpropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-metilprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(2,4-difluoroestiril)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(hex-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(2-ciclohexilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; E)-2-(3-(trifluorometil)estiril)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(3-metoxiestiril)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-metil-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-ciclohexiletal)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-difluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-hexilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-carboxilato; 5-amino-N-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-3-carboxamida; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-il)metanol; 8-fenilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(etoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; benzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina; benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato; ácido 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxílico; etil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; ácido 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-carboxílico; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-carbaldehido; 2-(o-tolulietinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(m-tolulietinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(p-tolulietinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-cloro-2-(etoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; pirazino[2,3-c]quinolin-5-amina; 9-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 9-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 10-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; etil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxilato; ácido 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-9-carboxílico; 8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 7-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(metilsulfonil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N³,N³-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina; N3-butylbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina; 3-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-

5-amina; 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-fenilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-metoxipropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; benzo[c][1,8]naftiridin-6-amina; pirido[3,2-f][1,7]naftiridin-6-amina; tieno[2,3-c]quinolin-4-amina; 8-metil-2-(naftalen2-iletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil- 2-(2-(naftalen1-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(naftalen2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(naftalen1-iletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; ácido 3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico; 2-(3-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol; 2-(4-clorofenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(trifluorometil)fenantridin-6-amina; benzo[c][2,7]naftiridin-5-amina; 2-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-tert-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-ol; 2-((4-butilfenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-bencil-5-cloro-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona; 2-(2-(6-metoxinaftalen2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(trifluorometil)fenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil- 2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2,4,5-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-heptilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (Z)-2-(2-(bifenil-4-il)vinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; 2-(4-(2-(2-metoxietoxi)metoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-2-fenoxietoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-N-butil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; 8-metil-2-(4-(4-fenilbutoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(aliloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(3-fenilpropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(heptan-4-iloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-metilpent-3-eniloxi) fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-ciclohexiletexi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; dietil 3-(2-(4-(2-(2- hidroxietoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-ilamino)propilfosfonato; (E)-N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)vinil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida; 3-metil-9- p-toluil-9,10-dihidrobenceno[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzonitrilo; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida; ácido 2-(4-(2-(5-amino-3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; ácido (S)-2-(4-(2-(5-amino-3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoico; 4-(2-(5-amino-3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoato; metil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acetato; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; 6-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)hexan-1-ol; ácido 7-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)heptanoico; 11-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)undecan-1-ol; 2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; etil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acetato; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acético; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi) propanoico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexanoico; 8- metil-2-(2-metil-4-(metiltio)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(hexiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-fenetoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-ciclobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(pentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil- 2-(4-(4-metilpentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-bromo-3-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; 2-((tert-butildimetilsilil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((2-fluorofenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((3-fluorofenil)etinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((4-fluorofenil)etinil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(tiofen-3-iletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(tiofen-3-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; etil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-carboxilato; etil 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-carboxilato; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 2-(3,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-1-(3-fenilpropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (Z)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)vinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (Z)- 2-(4-metoxi-2-metilestiril)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(1- fenilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-fenilbutil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil- 2-(1-feniletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(benzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; (Z)-2-(2-etoxivinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-etoxietil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(clorometil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-nitroetil)benzo[

f[1,7]naftiridin-5-amina; dietil 2-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metil)malonato; 2-(isopropilsulfonil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((metoximetoxi)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-((metilamino)metil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; tert-butil 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-ilcarbamato; 8-metil-2-((fenilamino)metil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(aminometil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; N'-(2,4-dimetoxibencil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; N',N',8-trimetilbenzo[f][1,7]naftiridin- 2,5-diamina; N',8-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 8-metil-2-(pirrolidin-1-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-feniletanol; 2-(2-aminoetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-hidrazinil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(bifenil-2-il)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoico; 5-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona; 6-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 2-il)etil)piridin-3-ol; 3-metilidbenzo[b,f][1,7]naftiridin-6-amina; 8-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrílico; (E)-etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2- metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato; N³,N⁵-dibutilbenzo[f][1,7]naftiridin-3,5-diamina; 8-(prop- 1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonitrilo; (E)-8-(3-metilbut-1- enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-metilprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(pent-enil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)-2- fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; pirido[1,2- c][1,7]naftiridin-6-amina; 9-fenetilpirido[1,2-c][1,7]naftiridin-6-amina; metil 5-amino-2-(4-metoxifenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato; 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; metil 5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato; metil 5-amino-3- fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carboxilato; 3-cloro-8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5-amino-2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 4-(2-(5-amino- 8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído; 2-(4-(2-(5-amino-8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencilamino)etanol; 3-(4-(2-(5-amino-8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencilamino)propan-1-ol; 8-fluoro-2-(4-(2-(2-metoxietilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-((tert-butildimetilsililoxi) metil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 2-(2- metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-tert-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxifenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(1-metil-1Himidazol- 5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-hidroxi-bencimidamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo; 8-metil-2-(4-(1-morfolinoetil) fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-aminofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)guanidina; 8-metil-2-(4-(1-(fenetilamino) etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetoneitrilo; 2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)bencil) piperidin-4-ol; 2-(4-(aminometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; 2-(4-((etilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin- 3-carboxílico; 8-metil-2-(4-(1-(fenilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etoxifenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-fenoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5- amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol; 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etanol; 3-metil-9-fenil-9,10- dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina; 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 1-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetoneitrilo; N-(5- amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4- dimetilfenil)etanol; 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(4-(2-(5-amino- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol; metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato; 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil) propan-1-ol; 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-2-metilbutan-2-ol; 2-(4-(aminometil) fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato; etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3- metilfenil)propanoato; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3- metilbencil)propano-1,3- diol; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoico; 5-amino-2-(4-metoxi- 2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído; etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 2-il)etil)benzoato; 8-metil-2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol; etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato; ácido 4-(2-(5-amino-8-

metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol; 8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 8-metil-2-(4-propoxifenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato; ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico; etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato; ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído; 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol; 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanona; 8-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 8-(aminometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-fluoro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 8-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropilet)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(4-bromofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropilet)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5-amino-2-(4-propoxifenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; metil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida; N-(2-acetamidoetil)-4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida; 2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,N,3-trimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-hidroxi)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-metilbenzamida; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 2-(4-butoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(bifenil-4-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-metilaliloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(isopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil propil carbonato; etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato; 2-(4-(ciclopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(ciclobutilmetoxi) fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)fenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol; dietil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico; 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi) etanol; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil etil carbonato; metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico; 2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil hexil carbonato; 2-(2,4,6-trimetilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; dietil 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato; dietil 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)propilfosfonato; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil dimetilsulfamato; (5-amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona; 2-(4-(dimetilamino)etil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona oxima; 8-metil-2-(4-(metilamino) metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)encilamino)etanol; 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol; 8-metil-2-(4-(oxazol-5-

il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-
 5 (il)etil)fenil)etilamino)propanonitrilo; (2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 2-
 (il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol; 8-metil-2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; ((2S)-1-(1-
 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol; N1-(1-(4-(2-(5-amino-8-
 10 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N',N2-dimetiletano- 1,2-diamina; ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico; 8-metil- 2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-
 (il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N'-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N1,N1-
 dimetilpropano-1,2-diamina; 8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)etilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N1-(1-
 15 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 2-il)etil)fenil)etil)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina; 2-(4-(dimetilamino)-2-
 metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-
 20 (il)etil)fenil)etil)pirrolidin- 3-carboxílico; 4-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)fenol; 1-
 (1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[t][1,7]naftiridin-2 il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-ol; y 2-(4-(2-aminopropan- 2-il)fenetil)-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

15 Los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las
 composiciones farmacéuticas que se proveen en la presente solicitud además incluyen todas las variaciones
 isotópicas adecuadas de dichos compuestos, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, y sus isómeros, y
 composiciones farmacéuticas. Una variación isotópica de un compuesto provisto en esta solicitud o de una de sus
 20 sales farmacéuticamente aceptables se define como aquella donde por lo menos un átomo es reemplazado por un
 átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica hallada
 habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos que aquí se
 proveen y sus sales aceptables para uso farmacéutico incluyen, sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono,
 nitrógeno y oxígeno, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I . Ciertas variaciones isotópicas
 25 de los compuestos que se proveen en la presente solicitud y sus sales aceptables para uso farmacéutico, por
 ejemplo, aquellas en las cuales se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de
 distribución de tejido de sustrato o fármaco. En ejemplos particulares, pueden usarse isótopos ^3H y ^{14}C por su
 facilidad de preparación y detección. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como ^2H puede lograr
 30 ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, tales como incremento en la vida
 media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos. Las variaciones isotópicas de los compuestos y de sus
 sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros y de composiciones farmacéuticas que aquí se
 provee se preparan por medio de procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de
 reactivos adecuados.

Procesos para la elaboración de compuestos de la Fórmula (I)

35 Los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la Fórmula (I) se describen en los Ejemplos
 que siguen. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino,
 tio o carboxilo, donde estos se desean en el producto final, pueden ser protegidos con el fin de evitar su participación
 indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica
 estándar (ver, por ejemplo, la referencia de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, en: *Protective Groups in Organic*
Chemistry, John Wiley and Sons, 1991).

40 Los compuestos de la Fórmula (I) que se describen en la presente solicitud se preparan como una sal de adición de
 ácido aceptable para uso farmacéutico, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto de la Fórmula
 (I) con un ácido inorgánico o un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, una sal de
 adición de base aceptable para uso farmacéutico de los compuestos de la Fórmula (I) que aquí se describen se
 prepara mediante la reacción de la forma de ácido libre del compuesto de la Fórmula (I) con una base inorgánica o
 45 una base orgánica farmacéuticamente aceptable. De modo alternativo, las formas de sales de los compuestos de la
 Fórmula (I) que se describen en la presente solicitud se preparan empleando sales de los materiales iniciales o de
 los intermediarios. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) que se describen en la presente
 solicitud se presentan en forma de otras sales, que incluyen, sin limitación, oxalatos y trifluoracetatos. En ciertas
 realizaciones, se forman hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicálcicas.

50 Dichas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, sin
 limitación, sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formiato, acetato, adipato, besilato,
 bicarbonato/carbonato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-
 toluensulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-
 naftalenosulfonato), sal de hexanoato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato,
 55 gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro,
 isetionato, lactato, malato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, orotato, oxalato,
 palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, tanato, tosilato,
 trifluoracetato y xinofoato.

60 Los ácidos orgánicos o inorgánicos utilizados para la formación de ciertas sales de adición de ácido aceptables para
 uso farmacéutico de los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, sin limitación, ácidos bromhídrico, clorhídrico,
 sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico,

benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico.

5 Dichas sales de adición de base aceptables para uso farmacéutico de un compuesto de la Fórmula (I) incluyen, sin limitación, sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

10 Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la Fórmula (I) que se describen en la presente solicitud se preparan a partir de la correspondiente sal de adición de base o sal de adición de ácido, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) en forma de una sal de adición de ácido se convierte en la correspondiente base libre mediante el tratamiento con una base adecuada (solo a modo de ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) en forma de una sal de adición de base se convierte en el correspondiente ácido libre mediante el tratamiento con un ácido adecuado (solo a modo de ejemplo, ácido clorhídrico).

15 Se proveen en esta solicitud los compuestos de la Fórmula (I) preparados o formados como solvatos (por ejemplo, hidratos). Se proveen en esta solicitud, los hidratos de compuestos de la Fórmula (I) preparados mediante la recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosa/orgánica, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

20 Se proveen en esta solicitud los compuestos de la Fórmula (I) preparados como sus estereoisómeros individuales. También se proveen los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente solicitud preparados como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo, con el fin de formar un par de compuestos diastereoisómeros, la separación de los diastereómeros y la recuperación de los enantiómeros ópticamente puros. En ciertas realizaciones, la resolución de los enantiómeros se realiza usando derivados diastereómeros covalentes de los compuestos de la Fórmula (I), o mediante el uso de complejos disociables (por ejemplo, sales diastereómeras cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintivas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.), y se separan con facilidad sacando ventaja de estas diferencias. En ciertas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante la cromatografía, o mediante técnicas de separación y resolución sobre la base de las diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro luego es recuperado, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no logre la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica puede hallarse en la referencia de Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen: *Enantiomers, Racemates and Resolutions* John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Los compuestos de la Fórmula (I) se preparan mediante procesos descritos en la presente solicitud e ilustrados en los Ejemplos. Se proveen en esta solicitud compuestos de la Fórmula (I) preparados por medio de:

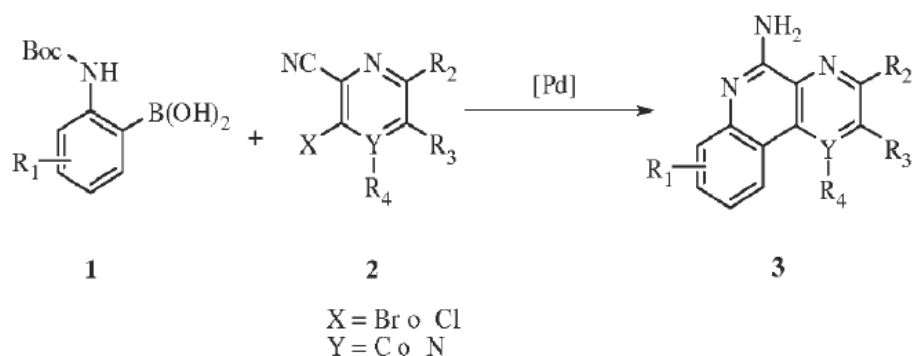
- (a) la conversión opcional de un compuesto de la Fórmula (I) en una sal aceptable para uso farmacéutico;
- 35 (b) la conversión opcional de una forma de sal de un compuesto de la Fórmula (I) en una forma no salina;
- (c) la resolución opcional de un isómero individual de un compuesto de la Fórmula (I) a partir de una mezcla de isómeros;

Ejemplos no limitativos de esquemas de síntesis utilizados para la elaboración de compuestos de la Fórmula (I) descritos en esta solicitud se ilustran en los esquemas de reacción (I)-(XI).

40 El esquema (I) ilustra la síntesis de benzonaftiridinas (3) por medio del acoplamiento de ácidos 2-(*tert*-butoxicarbonil-amino)fenilbóricos (1) sustituidos o no sustituidos, con derivados de 3-halopicolinonitrilo (2) sustituidos o no sustituidos, en presencia de un catalizador de paladio. Solo a modo de ejemplo, la unidad estructural halo de los derivados de 3-halopicolinonitrilo es bromo o cloro. Los grupos funcionales (R₁, R₂, R₃, R₄) en benzonaftiridinas (3) se modifican adicionalmente de manera opcional, como se describe en la presente solicitud.

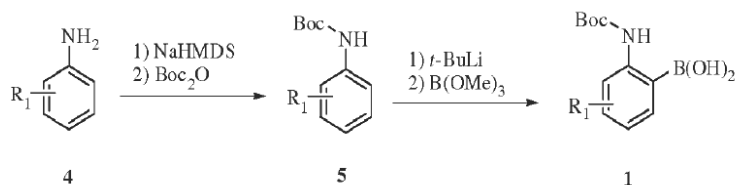
45

Esquema (I)



- 5 En ciertas realizaciones, los ácidos fenilbóricos utilizados en la síntesis de compuestos de la Fórmula (I) se sintetizaron de acuerdo con el Esquema (II). En el Esquema (II), las anilinas sustituidas o no sustituidas (4) son Boc-protegidas en condiciones alcalinas, para obtener (5), y luego se convierten en los ácidos bóricos (1) a través de la orto-litaci3n y la reacci3n con trimetilborato, seguida del trabajo acuoso.

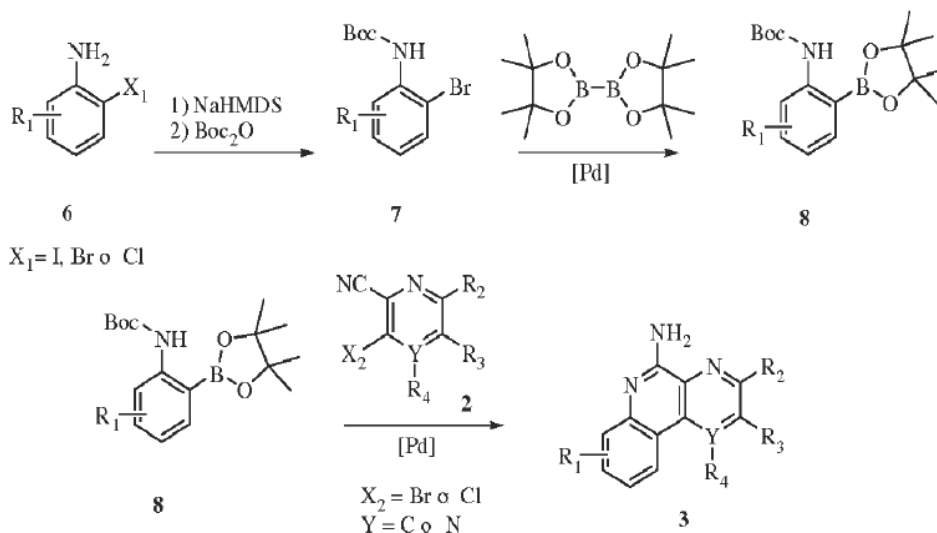
Esquema (II)



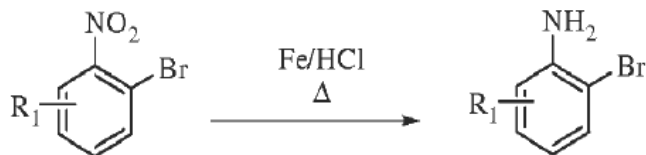
- 10 Los ácidos bóricos (1) se usan como en el Esquema (I) y se hacen reaccionar con cianopiridinas (2) sustituidas o no sustituidas, con el fin de lograr benzonafitridinas (3) sustituidas o no sustituidas.

- 15 En ciertas realizaciones, se usaron equivalentes de ácido b3rico, que incluyen, sin limitaci3n, 3steres de boronato sustituidos o no sustituidos, en la s3ntesis de compuestos de la F3rmula (I). El Esquema (III) ilustra la s3ntesis de dichos 3steres de boronato sustituidos o no sustituidos (8), que se usan como equivalentes de ácido b3rico en la s3ntesis de benzonafitridinas (3) sustituidas o no sustituidas. En el Esquema (III), las 2-haloanilinas (6) sustituidas o no sustituidas son Boc-protegidas en condiciones alcalinas, con el fin de obtener (7), que luego se convierten en los 3steres de boronato sustituidos o no sustituidos (8) usando cat3lisis mediada con paladio. Estos 3steres de boronato (8) se usan como en el Esquema (I) y se hacen reaccionar con cianopiridinas sustituidas o no sustituidas (2) para lograr las benzonafitridinas (3) sustituidas o no sustituidas.

Esquema (III)

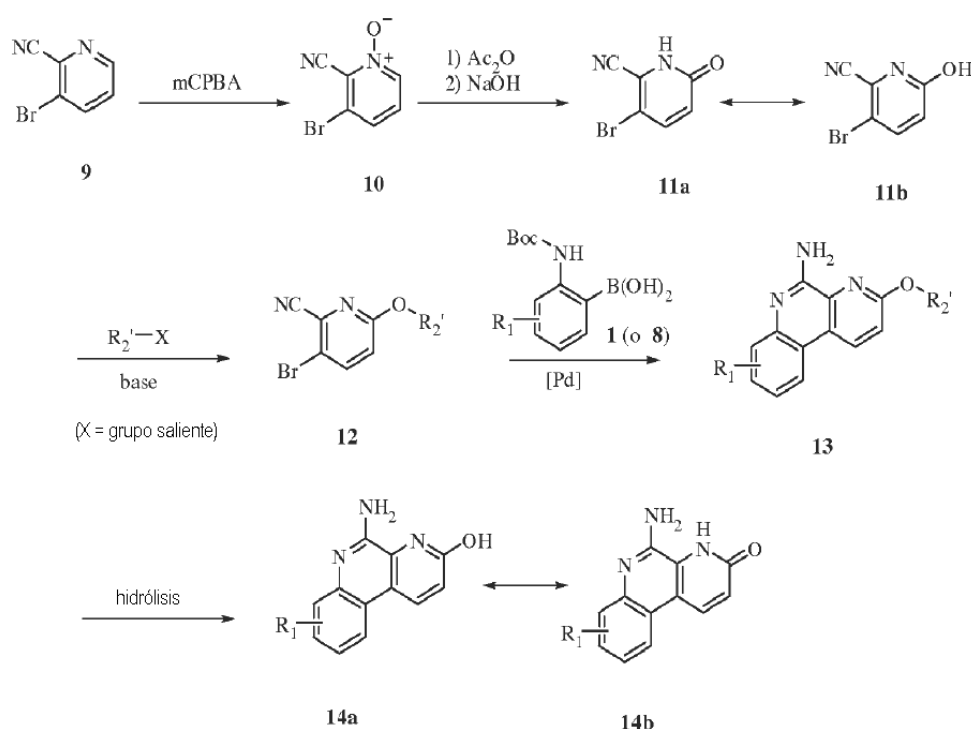


En ciertas realizaciones, se sintetizaron 2-bromoanilinas sustituidas o no sustituidas utilizadas en el Esquema (III), a partir de sus correspondientes compuestos de nitrobenzeno sustituidos o no sustituidos como se ilustra a continuación.



- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) que tienen sustituyentes ligados a oxígeno se sintetizaron usando las metodologías que se describen en el Esquema (IV).

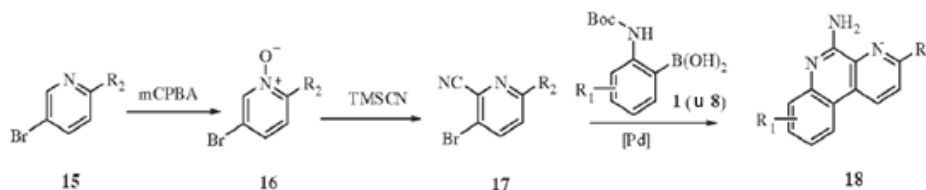
Esquema (IV)



- 10 En el Esquema (IV), en primer lugar, se oxida benzonitrilo (9) hasta el N-óxido (10) ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA), y luego se convierte en piridona (11). En condiciones alcalinas específicas, la piridona (11) se selectivamente alquilada en el oxígeno, con el fin de obtener el alcoxipicolinonitrilo (12). Usando condiciones mediadas con paladio, como en el Esquema (I), los derivados de alcoxipicolinonitrilo (12) son acoplados con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)), con el fin de obtener benzonaftiridina (13) sustituida o no sustituida con sustituyentes ligados a oxígeno. En ciertas realizaciones, la benzonaftiridina (13) con sustituyentes ligados a oxígeno se hidrolizó con el fin de obtener la correspondiente benzonaftiridona (14).
- 15

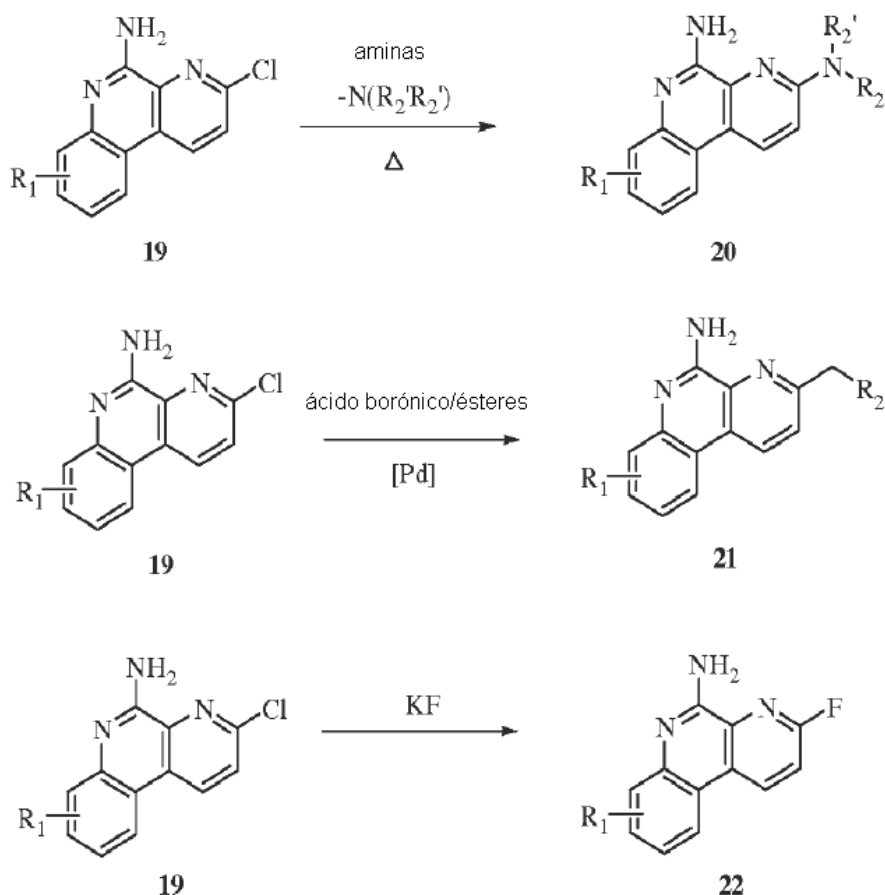
En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) que tienen diversos sustituyentes se sintetizaron usando la metodología descrita en el Esquema (V).

Esquema (V)



- 5 En el Esquema (V), en primer lugar, se oxidan 5–bromopiridinas (15) sustituidas en la posición 2 (expuesto como R_2 en el Esquema (V)) por ácido meta–cloroperbenzoico (mCPBA), con el fin de obtener el N–óxido 16, que luego se convierte en el benzonitrilo (17). Usando condiciones mediadas con paladio, como en el Esquema (I), los derivados de benzonitrilo (17) son acoplados con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)) con el fin de obtener benzonaftiridina (18) no sustituida o sustituida con diversos sustituyentes en la posición 3. En otras realizaciones, la benzonaftiridina que tiene diversos sustituyentes en la posición 2 se obtiene iniciando con 5–bromopiridinas sustituidas en la posición 3.
- 10 En ciertas realizaciones, el sustituyente en la posición 3 de la benzonaftiridina (18) es un átomo de cloro, y esta 3–cloro–benzonaftiridina (19) es adicionalmente modificada de manera de obtener otros sustituyentes en la posición 3 de las benzonaftiridinas. Ejemplos no limitativos de dichas modificaciones se ilustran en el Esquema (VI).

Esquema (VI)

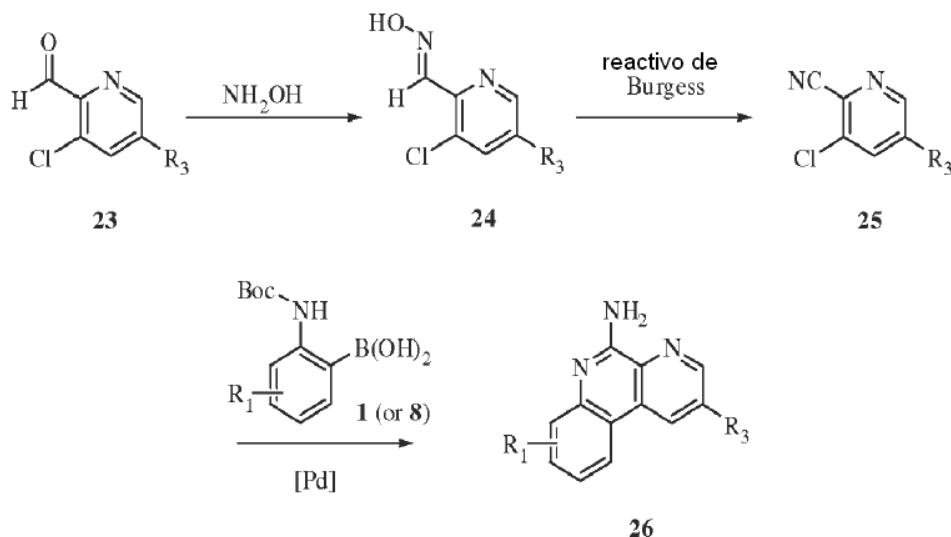


- 15 En ciertas realizaciones, como se ilustra en el Esquema (VI), los compuestos de la Fórmula (I) que tienen sustituyentes N–ligados (derivados de (20)) se obtuvieron por medio de reacciones S_NAr , mediante el calentamiento de dichos cloro–derivados (19) con diversas aminas. En ciertas realizaciones, como se ilustra en el Esquema (VI), los compuestos de la Fórmula (I) que tienen sustituyentes carbono–ligados (derivados de (21)) se obtuvieron por medio de acoplamientos de Suzuki, usando condiciones mediadas con paladio con diversos ácidos bóricos o ésteres

de boronato. En ciertas realizaciones, como se ilustra en el Esquema (VI), los compuestos de la Fórmula (I) se fluoraron mediante el tratamiento de dichos cloro-derivados (19) con fluoruro de potasio, de manera de obtener (3-fluorbenzo[f][1,7]-naftiridin-5-amina (22)).

5 En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) que tienen diversos sustituyentes se sintetizaron usando la metodología descrita en el Esquema (VII).

Esquema (VII)

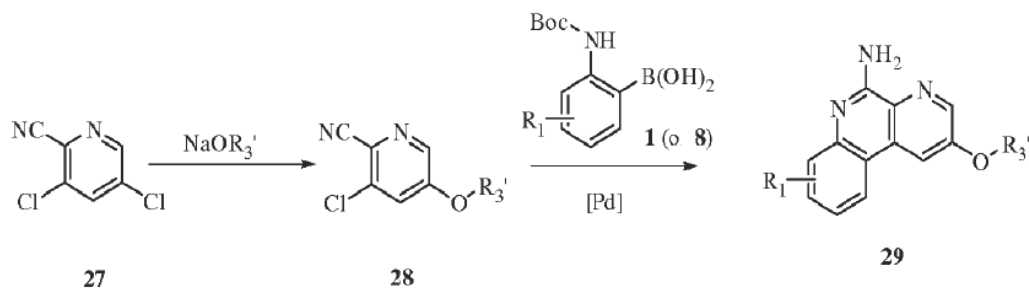


10 En el Esquema (VII), 3-clorobenzaldehído (23) (con un sustituyente R_3 en la posición 5) se convierte primero en la correspondiente hidroxilamina (24), que luego se usa para la elaboración del correspondiente nitrilo (25). Usando condiciones mediadas con paladio, como en el Esquema (I), los derivados de nitrilo (25) se acoplan con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)), con el fin de obtener la benzonaftiridina (26) con diversos sustituyentes en la posición 2.

En otras realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) que tienen sustituyentes ligados a oxígeno se sintetizaron usando la metodología que se describe en el Esquema (VIII).

15

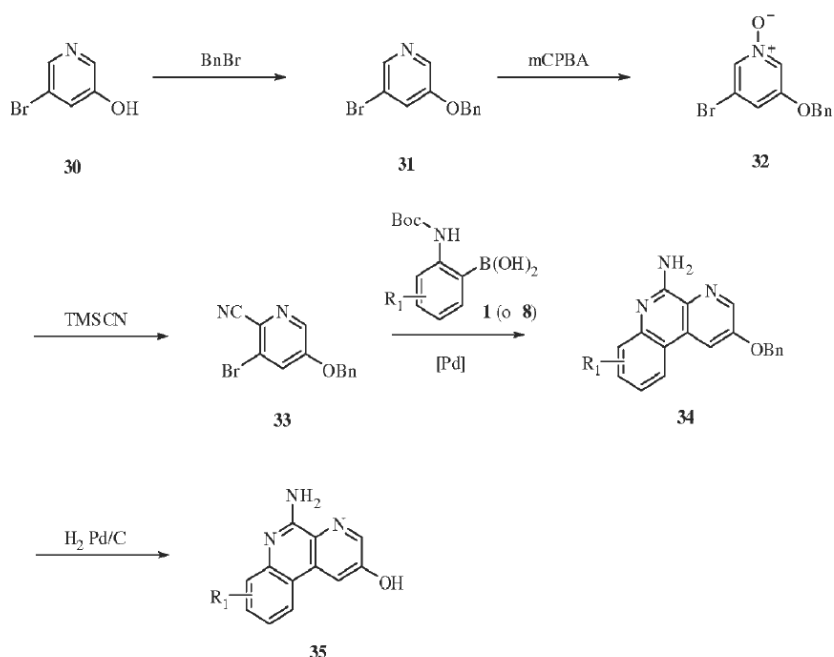
Esquema (VIII)



20 En el Esquema (VIII), las benzonaftiridinas con diversos sustituyentes R_3 ligados a oxígeno en la posición 2 se preparan usando un 3,5-dihalopicolinonitrilo, tal como, solo a modo de ejemplo, 3,5-dicloropicolinonitrilo (27), que primero es monosustituido con un apéndice de alcoxi con el fin de obtener el correspondiente picolinonitrilo (28). A continuación, usando condiciones mediadas con paladio como en el Esquema (I), los derivados de nitrilo (27) son acoplados con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)) con el fin de obtener la benzonaftiridina (29) con diversos sustituyentes ligados a oxígeno en la posición 2.

25 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) que tienen sustituyentes hidroxilo, que incluyen sustituyentes benzonaftiridinas hidroxilo en la posición 2, se prepararon usando la vía de síntesis que se muestra en el Esquema (IX).

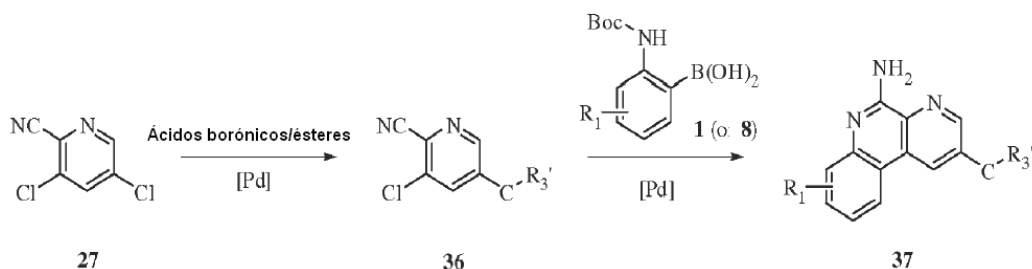
Esquema (IX)



En el Esquema (IX), un 5-halopiridin-3-ol, tal como, solo a modo de ejemplo, 3,5-bromopiridin-3-ol (30), es bencil-
 5 protegido en el grupo hidroxilo, con el fin de obtener (31), que luego es convertido en el correspondiente N-óxido (32). El N-óxido (32) es adicionalmente convertido en el nitrilo (33). A continuación, usando condiciones mediadas con paladio como en el Esquema (I), los derivados de nitrilo (33) son acoplados con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)), con el fin de obtener la benzonaftiridina (34), que con la hidrogenación, proporciona la benzonaftiridina (35) con un sustituyente hidroxilo en la posición 2.

En otras realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) que tienen sustituyentes ligados a carbono, que
 10 incluyen benzonaftiridinas con diversos sustituyentes ligados a carbono en la posición 2, se prepararon usando la vía de síntesis que se muestra en el Esquema (X).

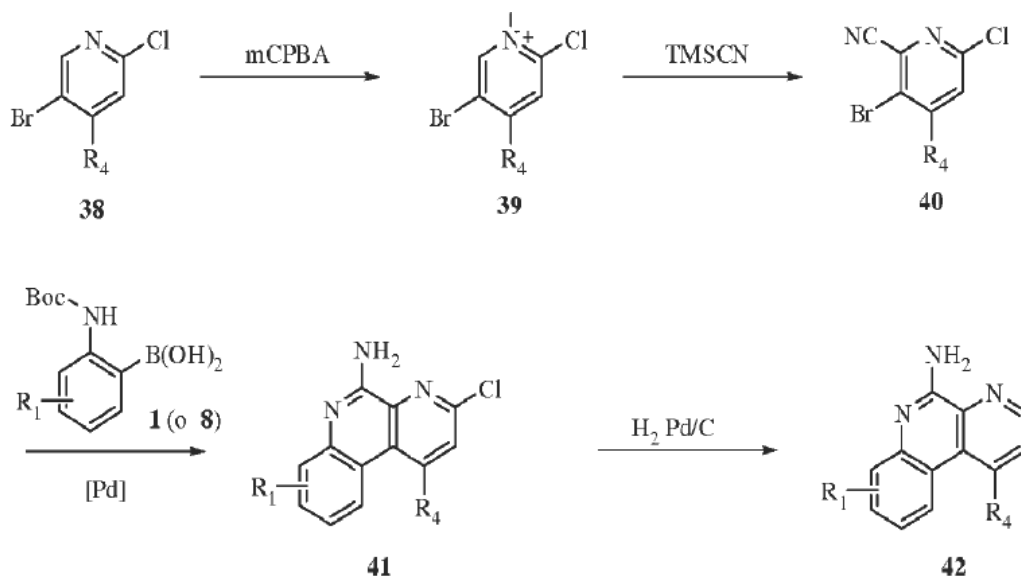
Esquema (X)



En el Esquema (X), un 3,5-dihalopicolinonitrilo, tal como, a modo de ejemplo solamente, 3,5-dicloropicolinonitrilo
 15 (27), es primero monosustituido usando un equivalente de éster/ácido bórico, con el fin de obtener el correspondiente picolinonitrilo (36). Usando condiciones mediadas con paladio más vigorosas como en el Esquema (I), los derivados de nitrilo (36) son acoplados con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)), con el fin de obtener la benzonaftiridina (37) que tiene sustituyentes ligados a carbono en la posición 2. En ciertas realizaciones, el sustituyente ligado a carbono es un alqueno, mientras que en
 20 otras realizaciones, dichos alquenos son adicionalmente modificados mediante la hidrogenación, con el fin de obtener benzonaftiridinas con grupos alquilo en la posición 2.

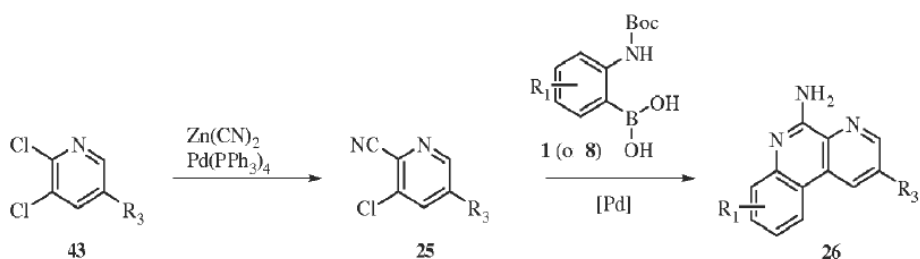
En otras realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) que tienen diversos sustituyentes, que incluyen benzonaftiridinas con diversos sustituyentes en la posición 1, se sintetizaron usando la metodología que se describe en el Esquema (XI).

Esquema (XI)



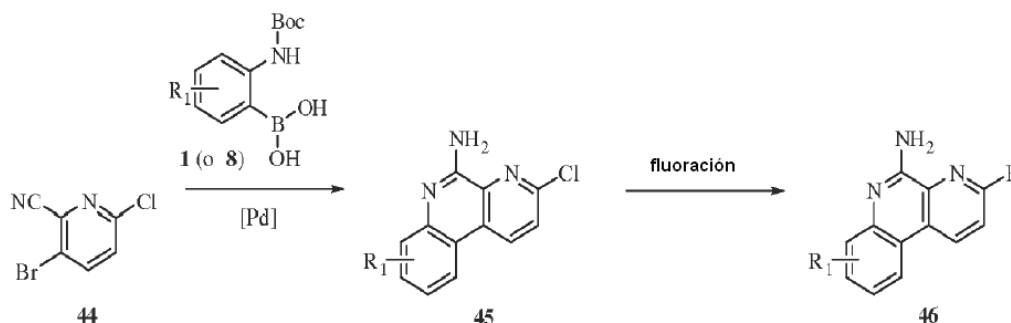
- 5 En el Esquema (XI), una 2,5-dihalopiridina sustituida en la posición 4, tal como, solo a modo de ejemplo, 5-bromo-2-cloropiridina (**38**), primero se convierte en el correspondiente N-óxido (**39**), que luego se convierte en el correspondiente nitrilo (**40**). Usando condiciones mediadas con paladio, como en el Esquema (I), los derivados de nitrilo (**40**) son acoplados con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (**1**) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (**8**)), de manera de obtener la benzonafthiridina (**41**) que tiene sustituyentes en la posición 1. En ciertas realizaciones, la benzonafthiridina (**41**) es adicionalmente desclorada con el fin de obtener benzonafthiridina (**42**).
- 10 En otras realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) que tienen diversos sustituyentes, que incluyen benzonafthiridinas con diversos sustituyentes en la posición 2, se sintetizaron usando la metodología descrita en el Esquema (XII).

Esquema (XII)



- 15 En el Esquema (XII), una 2,3-dihalopiridina sustituida en la posición 5 (**43**), tal como, solo a modo de ejemplo, (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol, es primero convertida en el correspondiente nitrilo (**25**). Usando condiciones mediadas con paladio como en el Esquema (I), los derivados de nitrilo (**25**) son acoplados con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (**1**) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (**8**)), con el fin de obtener la benzonafthiridina (**26**) que tiene sustituyentes en la posición 2.
- 20 Se prepararon diversas 3-halo naftiridinas de acuerdo con los métodos generales ejemplificados en el Esquema XIII.

Esquema (XIII)

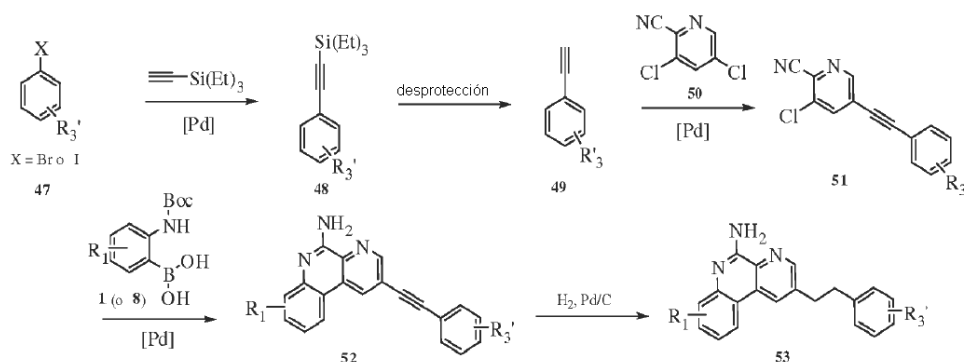


5 En el Esquema (XIII), usando condiciones mediadas con paladio como en el Esquema (I), una 3,6-dihalo-2-cianopiridina, tal como, solo a modo de ejemplo, 3-bromo-6-cloropicolonitrilo, se acopla con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)), con el fin de obtener la benzoaftiridina (45) que tiene sustituciones de halógeno en la posición 3. El intercambio de halógeno adicional de benzoaftiridina (45) proporcionó benzoaftiridina (46) con diferentes sustituyentes de halógeno en la posición 3.

En otras realizaciones, ciertos compuestos de la fórmula (I) se sintetizaron usando la metodología que se describe en el Esquema (XIV).

10

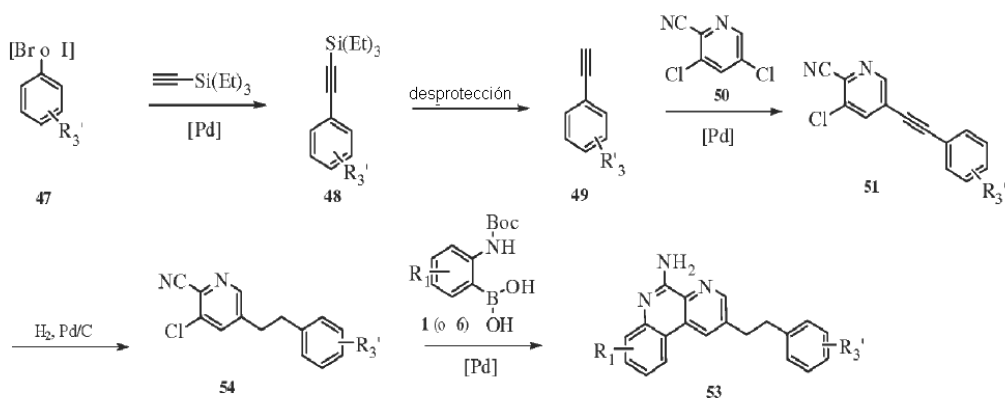
Esquema (XIV)



15 En el Esquema (XIV), se acoplan bromuros de arilo o yoduros de arilo (47) sustituidos con diversos grupos R_3' con trietil(etinil)silano (o sus equivalentes), usando condiciones mediadas con paladio, con el fin de obtener 48. Luego de la desprotección del grupo de protección de sililo, los derivados de acetileno (49) son acoplados con 3,5-dicloropicolonitrilo (50) usando condiciones mediadas con paladio, con el fin de lograr 3-cloro-2-cianopiridinas (51). Los derivados de 51, tales como, solo a modo de ejemplo, 3-cloro-5-(feniletinil)picolinonitrilo, se acoplan con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)), con el fin de obtener la benzoaftiridina (52). El compuesto 52 luego se somete a condiciones de hidrogenación, de manera de obtener benzoaftiridinas 53 con diferentes sustituyentes en la posición R_3' .

20 En otras realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) se sintetizaron usando la metodología que se describe en el Esquema (XV).

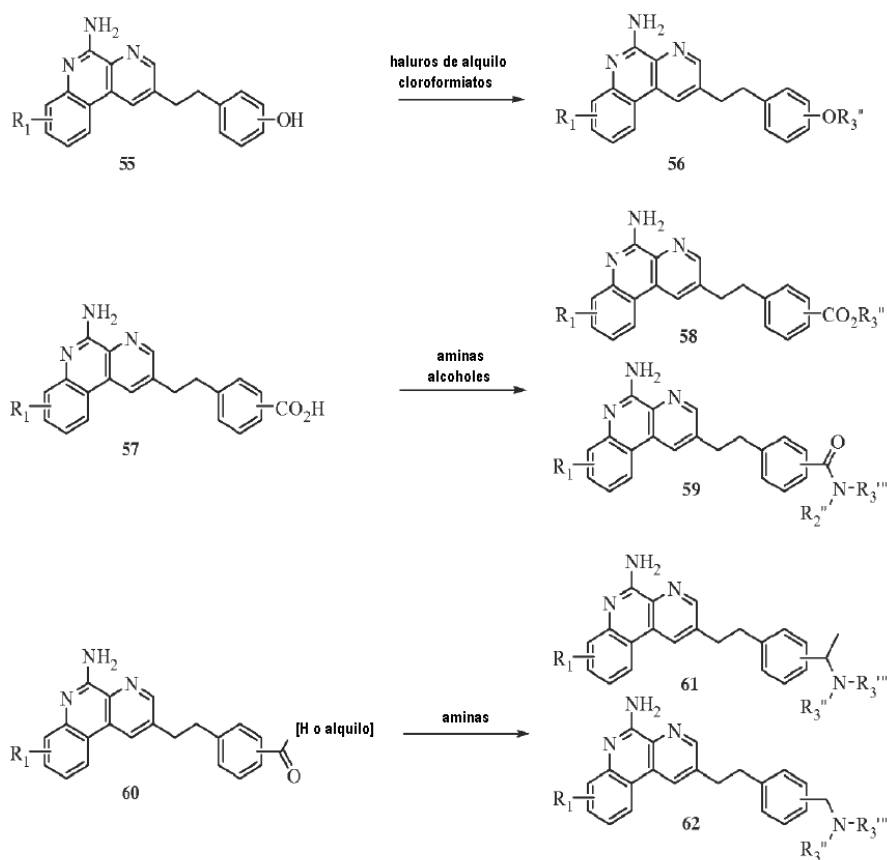
Esquema (XV)



En el Esquema (XV), se acoplan bromuros de arilo o yoduros de arilo (47) sustituidos con diversos grupos R_3' , con trietil(etinil)silano (o sus equivalentes), usando condiciones mediadas con paladio para lograr 48. Luego de la desprotección del grupo de protección de sililo, los derivados de acetileno (49) se acoplan con 3,5-dicloropicolinonitrilo (50) usando condiciones mediadas con paladio con el fin de lograr 3-cloro-2-cianopiridinas (51). Los derivados de 51 tales como, solo a modo de ejemplo, 3-cloro-5-(feniletinil)picolinonitrilo, se reducen hasta el correspondiente 3-cloro-5-fenilpicolinonitrilo (54) en condiciones de hidrogenación. El compuesto 54 se acopla con ácidos bóricos sustituidos o no sustituidos (1) (o ésteres de boronato sustituidos o no sustituidos (8)), con el fin de obtener benzonaftiridinas 53 con diferentes sustituyentes en la posición R_3' .

Las benzonaftiridinas con diversas sustituciones pueden ser adicionalmente convertidas en otros grupos funcionales usando transformaciones orgánicas estándares. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) se sintetizaron usando la metodología que se describe en el Esquema (XVI).

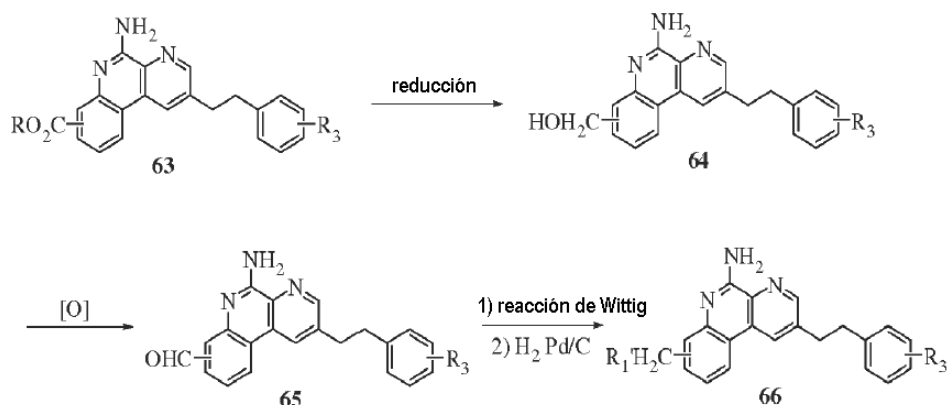
Esquema (XVI)



5 A modo de ejemplo, en el Esquema (XVI), las benzonaftiridinas que portan un grupo hidroxilo (55) son convertidas en los correspondientes éteres o carbonatos (56). Por ejemplo, las benzonaftiridinas que portan un grupo ácido carboxílico (57) son convertidas en los correspondientes ésteres (58) o las amidas (59). Por ejemplo, las benzonaftiridinas que portan un grupo aldehído o cetona (60) se convierten en las correspondientes aminas (61 ó 62). Estas benzonaftiridinas pueden ser adicionalmente modificadas usando las transformaciones orgánicas estándares.

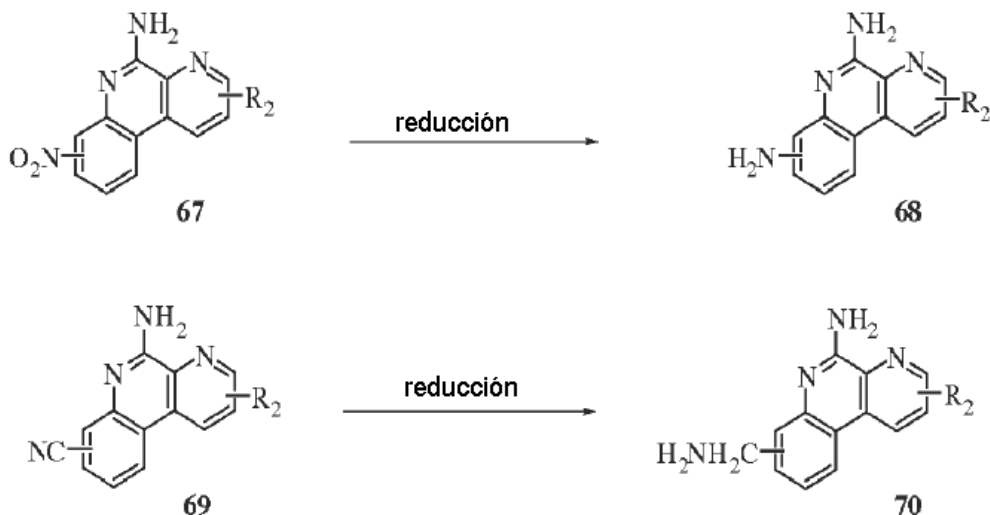
10 En ciertas realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) se sintetizaron usando la metodología que se describe en el Esquema (XVII).

Esquema (XVII)



- En el Esquema (XVII), las benzonaftiridinas con diversas sustituciones son adicionalmente convertidas en diferentes grupos funcionales a través de transformaciones orgánicas estándares. Por ejemplo, las benzonaftiridinas que portan un grupo éster (63) son convertidas en el correspondiente alcohol (64) mediante la reducción usando agentes de reducción estándares. El compuesto 64 es oxidado hasta el correspondiente aldehído (65), que es adicionalmente alquilado por medio de una reacción de Wittig seguida de la hidrogenación con el fin de obtener los derivados 66. Estas benzonaftiridinas pueden ser adicionalmente modificadas empleando transformaciones orgánicas estándares.
- 10 En ciertas realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) se sintetizaron usando la metodología que se describe en el Esquema (XVIII).

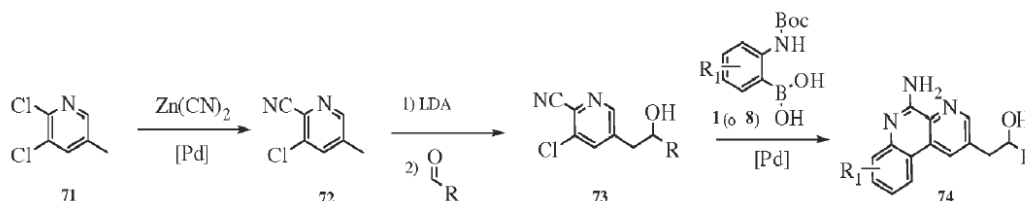
Esquema (XVIII)



- En el Esquema (XVIII), las benzonaftiridinas con diversas sustituciones se convierten adicionalmente en diferentes grupos funcionales a través de transformaciones orgánicas convencionales. Por ejemplo, las benzonaftiridinas que portan un grupo nitro (67) o un grupo ciano (69) son convertidas en la correspondiente amina (68) o metil amina (70) mediante la reducción usando agentes de reducción estándares. Estas benzonaftiridinas pueden modificarse adicionalmente usando las transformaciones orgánicas estándares.

- En ciertas realizaciones, ciertos compuestos de la Fórmula (I) se sintetizaron usando la metodología que se describe en el Esquema (XIX).

Esquema (XIX)



En el Esquema (XIX), 2,3-dicloro-5-metilpiridina (71) se convierte en el correspondiente nitrilo (72). El alcohol 73 se forma en condiciones de condensación de Aldol, donde el compuesto 72 reacciona con un aldehído o una cetona. Los derivados de 73 son luego acoplados con ácidos bóricos (1) o ésteres de boronato (8) con el fin de obtener la benzonafitridina (74).

Los siguientes ejemplos se ofrecen de manera de ilustrar, y no de limitar, los compuestos de la Fórmula (I) que aquí se proveen, y la preparación de dichos compuestos.

Farmacología y utilidad

Cuando un antígeno extraño desafía el sistema inmunitario, este responde lanzando una respuesta protectora, que se caracteriza por la interacción coordinada tanto del sistema inmunitario innato como del adquirido. Estos dos sistemas interdependientes cumplen dos requisitos mutuamente exclusivos: velocidad (contribuida por el sistema innato) y especificidad (contribuida por el sistema de adaptación).

El sistema inmunitario innato sirve como la primera línea de defensa contra la invasión de patógenos, manteniendo al patógeno bajo control, mientras las respuestas de adaptación maduran. Se dispara dentro de los primeros minutos de infección de una manera independiente del antígeno, respondiendo a patrones ampliamente conservados en los patógenos (si bien no es no específico, y puede distinguir entre lo propio y los patógenos). De manera crucial, genera además el medio inflamatorio y coestimulante (a veces, denominado la señal de peligro) que potencia el sistema inmunitario de adaptación y lo conduce (o polariza) hacia las respuestas celulares o humorales más apropiadas para combatir el agente infeccioso. El desarrollo de moduladores de TLR para el direccionamiento terapéutico de la inmunidad innata ha sido reseñado (ver las referencias: *Nature Medicine*, 2007; 13; 552–559; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2006, 3, 343–352; y *Journal of Immunology*, 2005; 174; 1259–1268).

La respuesta de adaptación se torna efectiva durante días o semanas, si bien, en última instancia, proporciona la especificidad antigénica refinada requerida para la eliminación completa del patógeno y la generación de memoria inmunológica. Es mediada, principalmente, por células T y B que han pasado por la redistribución de genes de línea germinal y que se caracterizan por la especificidad y la memoria de largo plazo. Sin embargo, además involucra el reclutamiento de elementos del sistema inmunitario innato, que incluyen fagocitos profesionales (macrófagos, neutrófilos, etc.) y granulocitos (basófilos, eosinófilos, etc.) que rodean bacterias y aun parásitos protozoos relativamente grandes. Una vez que la respuesta del sistema inmunitario de adaptación ha madurado, la posterior exposición al patógeno logra su rápida eliminación, debido a las células de memoria altamente específica que han sido generadas y que son rápidamente activadas con la posterior exposición a su antígeno cognado.

Las enfermedades autoinmunitarias se definen por: (i) la respuesta humoral o de autoanticuerpo a un antígeno propio (solo a modo de ejemplo, el hipertiroidismo primario de Grave con anticuerpos para el receptor de TSH); o (ii) la respuesta celular donde las células inmunitarias destruyen células no inmunitarias de las cuales deriva el antígeno propio (solo a modo de ejemplo, el tirocito (tiroiditis de Hashimoto) o la célula pancreática de islote β (diabetes tipo 1)). Muchas enfermedades autoinmunitarias son una combinación de ambos fenómenos, por ejemplo, la enfermedad de Hashimoto y la diabetes tipo 1 también tienen autoanticuerpos, peroxidasa antitiroidea (TPO, por sus siglas en inglés) o ácido antiglutámico decarboxilasa (GAD)/islote. Las enfermedades autoinmunitarias a menudo tienen un componente inflamatorio, que incluye, sin limitación, incrementos en las moléculas de adhesión (solo a modo de ejemplo, la molécula 1 de adhesión celular vascular (VACM-1) y la alterada adhesión de leucocitos a la vasculatura, tal como, solo a modo de ejemplo, colitis, lupus sistémico, esclerosis sistémica y las complicaciones vasculares de la diabetes.

Los receptores de tipo toll (TLR) son proteínas de transmembrana tipo I caracterizadas por un dominio de repetición rica en leucina N-terminal extracelular (LRR, por sus siglas en inglés), seguido de una región rica en cisteína, un dominio TM y una cola intracelular (citoplásmica) que contiene una región conservada denominada el dominio Toll/IL-1 (TIR, por sus siglas en inglés). Los TLR son receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés) expresados principalmente en células inmunitarias, que incluyen, sin limitación, células dendríticas, linfocitos T, macrófagos, monocitos y linfocitos citolíticos naturales. El dominio LRR es importante para la unión de ligando y la señalización asociada, y es un rasgo común de los PRR. El dominio TIR es importante en las

interacciones de proteína-proteína, y se asocia con la inmunidad innata. El dominio TIR además une una superfamilia mayor de IL-1 R/TLR que se compone de tres subgrupos. Los miembros del primer grupo poseen dominios de inmunoglobulina en sus regiones extracelulares, e incluyen receptores IL-1 e IL-18 y proteínas accesorias, al igual que ST2. El segundo grupo abarca los TLR. El tercer grupo incluye proteínas de adaptación intracelulares importantes para la señalización.

Los TLR son un grupo de receptores de reconocimiento de patrones que se unen a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS, por sus siglas en inglés) de bacterias, hongos, protozoos y virus, y actúan como una primera línea de defensa contra patógenos invasores. Los TLR son esenciales para la inducción de la expresión de genes involucrados en respuestas inflamatorias, y los TLR y el sistema inmunitario innato son una etapa decisiva en el desarrollo de la inmunidad adquirida específica de antígeno.

La inmunidad de adaptación (humoral o mediada por células) se asocia con el mecanismo de señal de TLR de la inmunidad innata. La inmunidad innata es una respuesta celular inmunitaria protectora que funciona rápidamente para luchar contra ataques ambientales que incluyen, sin limitación, agentes bacterianos o virales. La inmunidad de adaptación es una respuesta más lenta, que involucra la diferenciación y activación de linfocitos T naturales en tipos celulares cooperadores T 1 (Th1) o cooperadores T 2 (Th2). Las células Th1 promueven principalmente la inmunidad celular, mientras que las células Th2 promueven la inmunidad humoral. Sin embargo, principalmente, en un sistema protector del huésped, la expresión patológica de las señales de inmunidad innata que emanan de la vía TLR están implicadas en el inicio de las enfermedades inflamatorias autoinmunitarias.

Todos los TLR parecen funcionar ya sea como un homodímero, ya sea como un heterodímero en el reconocimiento de un determinante específico, o un grupo de determinantes específicos moleculares presentes en organismos patógenos que incluyen lipopolisacáridos de superficie celular bacteriana, lipoproteínas, flagelina bacteriana, ADN tanto de bacterias como de virus y ARN viral. La respuesta celular a la activación de TLR involucra la activación de uno o más factores de transcripción, que conducen a la producción y secreción de citoquinas y moléculas coestimulantes tales como interferones, TNF-, interleuquinas, MIP-1 y MCP-1, que contribuyen a la muerte y el aclaramiento de la invasión patógena.

La expresión espacial de TLR es coincidente con la interfaz ambiental del huésped. Si bien solo pocas otras proteínas de tipo Toll han sido clonadas en *Drosophila*, la familia de TLR humanos está compuesta por al menos 11 miembros, TLR1 a TLR11, que producen respuestas biológicas de superposición, aunque distintas, debido a las diferencias en la expresión celular y las vías de señalización que inician. Cada uno de los TLR es expresado en un subgrupo diferente de leucocitos, y cada uno de los TLR es específico en sus patrones de expresión y sensibilidades de PAMP, y detecta subgrupos diferentes de patógenos que permiten la atenta vigilancia por el sistema inmunitario.

Receptor de tipo Toll 1 (TLR1).

TLR1 es cartografiado en el cromosoma 4p14, y su secuencia codifica una proteína putativa de 786 aminoácidos (aa) con 18 LRR N-terminales y un peso molecular calculado de 84 kDa. TLR1 se relaciona más estrechamente con TLR6 y TLR10, con 68% y 48% en total de identidad de secuencia (aa), respectivamente.

El ARNm de TLR1 es expresado en forma ubicua y es hallado en mayores niveles que los otros TLR. De las principales poblaciones de leucocitos, TLR1 es expresado en mayor cantidad por monocitos, aunque también es expresado por macrófagos, células dendríticas, leucocitos polimorfonucleares, células B, T y NK. *In vivo*, se observan dos transcripciones de tamaño diferente para TLR1, lo que sugiere que el ARNm es alternativamente empalmado para generar dos formas diferentes de la proteína. *In vitro*, el ARNm de TLR1 y la expresión de proteína son reguladas en forma ascendente en células leucémicas monocíticas (THP-1, por sus siglas en inglés), con la diferenciación inducida por PMA. La expresión de TLR1 es regulada en forma ascendente por IL-6 autocrino, y además, es elevada por IFN- γ , IL-10 y TNF- α . Sin embargo, el nivel de TLR1 no es afectado por la exposición tanto a bacterias Gram positivas como Gram negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR1 tanto de monocitos como de granulocitos es regulada en forma descendente luego de la exposición a bacterias Gram-negativas. TLR1 forma un heterodímero con TLR2. TLR1 además heterodimeriza con TLR4, que inhibe la actividad de TLR4.

Receptor de tipo Toll 2 (TLR2)

TLR2 es cartografiado en el cromosoma 4q31-32, y codifica una proteína putativa de 784 aminoácidos (aa) con 19 LLR N-terminales y un peso molecular calculado de 84 kDa. TLR2 se relaciona más estrechamente con TLR6, con 31% en total de identidad de secuencia (aa).

La expresión de ARNm de TLR2 se observa en los tejidos del cerebro, el corazón, pulmón y el bazo, y es más alta en PBL, específicamente, aquellos de origen melanocítico. *In vivo*, se observan dos transcripciones de tamaño diferente para TLR2, lo que sugiere que el ARNm es alternativamente empalmado. *In vitro*, el ARNm de TLR2 y la expresión de proteína son regulados en forma ascendente en células leucémicas monocíticas (THP-1), con la diferenciación inducida por PMA. TLR2 es regulado en forma ascendente por IL-6 autocrino, TNF- α , IL-1 β e IL-10. La expresión de ARNm de TLR2 es elevada luego de la exposición tanto a bacterias Gram positivas como Gram

negativas. TLR2 forma heterodímeros con TLR1, TLR6 y, posiblemente, TLR10, donde cada complejo es particularmente sensible a los subgrupos de PAMP asociados con TLR2. Los complejos de TLR2 reconocen un amplio rango de PAMP, en su mayoría, de bacterias. Estos incluyen, sin limitación, lipoarabinomano (LAM, por sus siglas en inglés), lipopolisacárido (LPS), ácido lipoteicoico (LTA, por sus siglas en inglés), peptidoglicano (PGN), y otros glicolípidos, glicoproteínas y lipoproteínas. Los complejos de TLR2 además pueden detectar virus, que incluyen, sin limitación, virus del sarampión (MV), citomegalovirus humano (HCMV) y virus de la hepatitis C (HCV) y PAMP fúngicos, que incluyen, sin limitación, zimosano. TLR2 reconoce una variedad de lipoproteínas/lipopéptidos de diversos patógenos, tales como, a modo de ejemplo solamente, bacterias Gram positivas, micobacterias, *Treponema cruzi*, hongos y *Treponema*. Además, TLR2 reconoce preparaciones de LPS de organismos no enterobacterianos, tales como, solo a modo de ejemplo, *Leptospira interrogans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Helicobacter pylori*. Los complejos de TLR2 son capaces tanto de la detección de patrones no propios, como de la detección de patrones propios alterados, tales como aquellos exhibidos por células necróticas. TLR2 es reclutado para fagosomas, y se involucra en la internalización de productos microbianos por células.

Receptor de tipo Toll 3 (TLR3).

TLR3 es cartografiado en el cromosoma 4q35, y su secuencia codifica una proteína putativa de 904 (aa) con 24 LRR N-terminales y un peso molecular calculado de 97 kDa. TLR3 se relaciona más estrechamente con TLR5, TLR7 y TLR8, cada uno, con 26% en total de identidad de secuencia (aa).

El ARNm de TLR3 se expresa en mayores niveles en la placenta y el páncreas. TLR3 es expresado por células dendríticas, células T y NK. *In vivo*, se observan dos transcripciones de tamaño diferente para TLR3, lo que sugiere que el ARNm es alternativamente empalmado para generar dos formas diferentes de la proteína. *In vitro*, THP-1 TLR3 diferenciado por PMA es moderadamente regulado en forma ascendente por IFN- γ autocrino, IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF- α . EL ARNm de TLR3 es elevado luego de la exposición a bacterias Gram negativas, y aun hasta un grado mayor, en respuesta a bacterias Gram positivas. *Ex vivo*, la expresión de TLR3 es elevada tanto en monocitos como en granulocitos con la exposición a bacterias Gram negativas. TLR3 forma un homodímero y reconoce ARN de doble hebra viral (ARNds). Si bien se da generalmente por sentado que los TLR se expresan sobre la superficie celular, aquellos TLR sensibles a los PAMP internos, tales como ARNds en el caso de TLR3, se ubican intracelularmente en el compartimiento lisosómico.

Receptor de tipo Toll 4 (TLR4).

TLR4 es cartografiado en el cromosoma 9q32-33, y muestra un alto grado de similitud con dToll sobre la secuencia entera (aa). La secuencia de TLR4 codifica una proteína de 839 (aa) con 22 regiones LRR N-terminales y un peso molecular calculado de 90 kDa. TLR4 se relaciona más estrechamente con TLR1 y TLR6, cada uno, con 25% en total de similitud de secuencia (aa).

In vivo, el ARNm de TLR4 se expresa como una sola transcripción, y se halla en los niveles más altos en el bazo y PBL. De las poblaciones de PBL, TLR4 es expresado por células B, células dendríticas, monocitos, macrófagos, granulocitos y células T. TLR4 además es expresado en células mielomonocíticas, y presenta mayores niveles en células mononucleares. *In vitro*, el ARNm de TLR4 y la expresión de proteína son regulados en forma ascendente en células THP-1 con la diferenciación inducida por PMA. TLR4 es moderadamente regulado en forma ascendente por IFN- γ autocrino, IL-1 β . La expresión de ARNm de TLR4 en células THP-1 no es afectada por la exposición a bacterias Gram positivas y bacterias Gram negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR4 de granulocitos y monocitos es regulada en forma ascendente con la exposición a bacterias Gram-negativas.

TLR4 forma un homodímero y requiere la asociación extracelular de un componente adicional, MD-2. Si bien los complejos de TLR2 pueden reconocer lipopolisacárido (LPS), TLR4, en general, es considerado el receptor de LPS. Sin embargo, los homodímeros de TLR4 asociados con MD-2 no se unen a LPS directamente. LPS debe primero ser ligado por la proteína de unión de LPS soluble (LBP). LBP es luego ligada ya sea por CD14 ligada a GPI, ya sea soluble. Otros componentes dependientes del tipo celular necesarios para la detección de LPS por TLR4 abarcan CXCR4, GDF-5, CD55, diversas proteínas de choque de calor (HSP, por sus siglas en inglés), y receptores de complemento (CR, por sus siglas en inglés). El complejo de TLR4 además reconoce pocos otros PAMP bacterianos, entre ellos, LTA. Además, el complejo de TLR4 reconoce virus que incluyen el virus sincitial respiratorio (RSV), el virus de la hepatitis C (HCV) y el virus de tumor mamario del ratón (MMTV). El complejo de TLR4 también puede reconocer ligandos endógenos, por ejemplo, proteínas de choque de calor (HSP60 y HSP70), fibrinógeno, dominio A de fibronectina, oligosacáridos de ácido hialurónico, heparano sulfato, proteína A surfactante (SP-A) y β -defensinas. TLR4, asimismo, forma heterodímeros tanto con TLR5, que mejora su actividad, como con TLR1, que inhibe su actividad.

Receptor de tipo Toll 5 (TLR5).

TLR5 es cartografiado en el cromosoma 1q41-42, y el gen codifica una proteína putativa de 858 (aa) con un peso molecular calculado de 91 kDa. Se relaciona más estrechamente con TLR3, con 26% en total de identidad de secuencia (aa).

In vivo, el ARNm de TLR5 es expresado como una sola transcripción en el ovario, la próstata y PBL. TLR5 es expresado por varias poblaciones de PBL, donde la más alta expresión se halla en monocitos. TLR5 además es expresado en el costado basolateral de células epiteliales intestinales y células endoteliales intestinales del compartimiento subepitelial. *In vitro*, TLR5 es regulado en forma ascendente en células THP-1 diferenciadas por PMA, por IL-6 autocrino, IL-10 y TNF- α , si bien también es elevado por IFN- γ . La expresión de ARNm de TLR5 es elevada luego de la exposición tanto a bacterias Gram-positivas como Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR5 de granulocitos y monocitos es regulada en forma descendente con la exposición a bacterias Gram-negativas. TLR5 forma un homodímero, al igual que un heterodímero, con TLR4. Ambos complejos funcionan para reconocer la proteína flagelina de bacterias flageladas. La expresión de TLR5 humano en células CHO confiere respuesta a flagelina, un constituyente monómero de flagelos bacterianos. La flagelina activa células epiteliales pulmonares para inducir la producción de citoquinas inflamatorias. Un polimorfismo de codón de detención en TLR5 se ha asociado con la sensibilidad a la neumonía causada por la bacteria flagelada *Legionella pneumophila*.

Receptor de tipo Toll 6 (TLR6).

TLR6 es cartografiado en el cromosoma 4p14, y la secuencia de TLR6 codifica una proteína de 796 (aa) que contiene 20 motivos LRR N-terminales con un peso molecular calculado de 91 kDa. TLR6 se relaciona más estrechamente con TLR1, TLR10 y TLR2, con 68%, 46% y 31% en total de identidad de secuencia (aa), respectivamente.

In vivo, la transcripción de TLR6 se observa en el timo, el bazo y el pulmón. La expresión de ARNm de TLR6 es más alta en células B y en monocitos. *In vitro*, la expresión de ARNm de TLR6 es regulada en forma ascendente en células THP-1 con la diferenciación inducida por PMA. TLR6 es moderadamente regulado en forma ascendente por IFN- γ autocrino, IL-1 β . Sin embargo, la expresión de ARNm de TLR6 en células THP-1 no es afectada por la exposición tanto a bacterias Gram-positivas como Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR6 de monocitos y granulocitos es regulada en forma descendente con la exposición a bacterias Gram-negativas. TLR6 forma un heterodímero con TLR2. Como TLR1, se cree que TLR6 mejora específicamente la sensibilidad de PAMP de TLR2, y contribuye a sus capacidades de señalización a través de la heterodimerización.

Receptor de tipo Toll 7 (TLR7).

TLR7 es cartografiado en el cromosoma humano Xp22, y la secuencia de TLR7 codifica una proteína de 1049 (aa) que contiene 27 LRR N-terminales con un peso molecular calculado de 121 kDa. TLR7 se relaciona más estrechamente con TLR8 y TLR9, con 43% y 36% en total de identidad de secuencial (aa), respectivamente.

In vivo, el ARNm de TLR7 es expresado en el pulmón, la placenta, el bazo, los nódulos linfáticos y las amígdalas. La expresión de ARNm de TLR7 es más alta en monocitos, células B y células dendríticas plasmocitoideas. *In vitro*, la expresión de ARNm de TLR7 es regulada en forma ascendente en células THP-1 con la diferenciación inducida por PMA. TLR7 es altamente regulado en forma ascendente por la exposición a IL-6 y, a un alcance levemente menor, por IFN- γ autocrino, IL-1 β . La expresión de ARNm de TLR7 en células THP-1 es elevada luego de la exposición tanto a bacterias Gram-positivas como Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR7 es elevada luego de la exposición tanto a bacterias Gram-positivas como Gram-negativas en monocitos, y a un grado mayor, en granulocitos. TLR7 es expresado en el endosoma. La función de TLR7 consiste en la detección de la presencia de ARN de hebra simple "extraño" dentro de una célula, como una manera de responder a la invasión viral. TLR7 es una proteína estructuralmente altamente conservada, que reconoce ARN de hebra simple, rica en uridina o guanósina (ARNss) de virus tales como el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de estomatitis vesicular y el virus de la gripe.

Receptor de tipo Toll 8 (TLR8)

TLR8 es cartografiado en el cromosoma Xp22, y la secuencia TLR8 codifica una proteína de 1041 (aa) que contiene 26 LRR N-terminales, con un peso molecular calculado de 120 kDa. TLR8 se relaciona más estrechamente con TLR7 y TLR9, con 43% y 35% en total de identidad de secuencia (aa), respectivamente.

In vivo, el ARNm de TLR8 es expresado en el pulmón, la placenta, el bazo, los nodos linfáticos, la médula ósea y PBL, donde la más alta expresión se encuentra en células de origen mieloide, tales como monocitos, granulocitos y células dendríticas mieloides. *In vitro*, la expresión de ARNm de TLR8 es regulada en forma ascendente en células THP-1 con la diferenciación inducida por PMA. TLR8 es altamente regulado en forma ascendente por IL-1 β autocrino, IL-6, IL-10 y TNF- α , y es aún mayor por la exposición a IFN- γ . La expresión de ARNm de TLR8 en células THP-1 es elevada luego de la exposición tanto a bacterias Gram-positivas como Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR8 de monocitos incrementa mientras que la expresión de granulocitos disminuye con la exposición a bacterias Gram-negativas. TLR8 es expresado en el endosoma. La función de TLR8 consiste en la detección de la presencia de ARN de hebra simple "extraño" dentro de una célula, como un medio para responder a la invasión viral. TLR8 es una proteína estructuralmente altamente conservada que reconoce ARN de hebra simple rica en uridina o guanósina (ARNss) de virus tales como el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de estomatitis vesicular y el virus de la gripe.

Receptor de tipo Toll 9 (TLR9)

TLR9 es cartografiado en el cromosoma 3p21, y la secuencia de TLR9 codifica una proteína de 1032 (aa) que contiene 27 LRR N-terminales con un peso molecular calculado de 116 kDa. TLR9 se relaciona más estrechamente con TLR7 y TLR8, con 36% y 35% en total de identidad de secuencia (aa), respectivamente.

- 5 *In vivo*, el ARNm de TLR9 es expresado en el bazo, los nodos linfáticos, la médula ósea y PBL. Específicamente, el ARNm de TLR9 es expresado en los más altos niveles en células B y en células dendríticas. *In vitro*, TLR9 es moderadamente regulado en forma ascendente por IFN- γ y autocrino, IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF- α en células THP-1 diferenciadas por PMA. La expresión de ARNm de TLR9 en células THP-1 no es afectada por la exposición tanto a bacterias Gram-positivas como Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR9 en monocitos y, en particular, en
- 10 granulocitos, es regulada en forma descendente en respuesta a bacterias Gram-negativas. TLR9 forma un homodímero y reconoce ADN bacteriano no metilado. TLR9 participa en la respuesta inflamatoria a ADN bacteriano y oligonucleótidos que contienen secuencias de ADN de CpG no metilado. TLR9 se ubica internamente, tal vez, en compartimientos lisosómicos o endocíticos, donde, más probablemente encuentre PAMP que incluyen secuencias de ADN CpG no metilado.
- 15 TLR9 es un receptor para ADN CpG, y reconoce ADN CpG bacteriano y viral. EL ADN bacteriano y viral contiene motivos CpG no metilados que confieren su actividad inmunomoduladora. En vertebrados, la frecuencia de motivos CpG es reducida en gran medida, y los residuos de citosina de motivos CpG son altamente metilados, para conducir a la anulación de la actividad inmunoestimulante. Estructuralmente, hay por lo menos dos tipos de ADN CpG: ADN CpG tipo B/K es un potente inductor de citoquinas inflamatorias tales como IL-12 y TNF- α ; ADN CpG tipo A/D tiene
- 20 mayor capacidad para inducir la producción de IFN- α a partir de células dendríticas plasmacitoideas (PDC, por sus siglas en inglés). TLR9 también participa en la patogénesis de trastornos autoinmunitarios, y puede ser importante en el hipertiroidismo autoinmunitario de Grave y en la producción de factor reumatoideo por células B autorreactivas. Asimismo, la internalización por el receptor Fc puede causar la inducción de PDC mediada por TLR9 de IFN- α por complejos inmunitarios que contienen IgG y cromatina, que están implicadas en la patogénesis del lupus eritematoso
- 25 sistémico (SLE, por sus siglas en inglés). TLR9 participa en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias a través del reconocimiento de la estructura de cromatina.

Receptor de tipo Toll 10 (TLR10)

La secuencia de TLR10 codifica una proteína putativa de 811 (aa) con un peso molecular de 95 kDa. TLR10 se relaciona más estrechamente con TLR1 y TLR6, con 48% y 46% en total de identidad (aa), respectivamente.

- 30 *In vivo*, la expresión de ARNm de TLR10 es más alta en tejidos relacionados con el sistema inmunológico que incluyen el bazo, los nodos linfáticos, el timo y las amígdalas. El ARNm de TLR10 es expresado más altamente en células B y en células dendríticas plasmacitoideas (PDC). *In vitro*, TLR10 es moderadamente regulado en forma ascendente por IFN- γ y autocrino, IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF- α en células THP-1 diferenciadas por PMA. La expresión de ARNm de TLR10 en células THP-1 es elevada luego de la exposición tanto a bacterias Gram-positivas como
- 35 Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR10 de monocitos aumenta, mientras que la expresión de granulocitos disminuye con la exposición a bacterias Gram-negativas.

Receptor de tipo Toll 11 (TLR11)

TLR11 es expresado en células epiteliales de la vejiga, y media la resistencia a la infección por bacterias uropatógenas en ratón.

- 40 Como se presenta con anterioridad, TLR2 y TLR4 reconocen productos de la pared celular bacteriana de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, respectivamente. TLR5 reconoce un epítipo estructural de flagelina bacteriana; TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 reconocen diferentes formas de ácido nucleico derivado de microbios.

- Los dominios TIR interactúan con varias moléculas adaptadoras que contienen dominios TIR (MyD88), proteína adaptadora que contiene dominio TIR (TIRAP), IFN- β inductor de adaptador que contiene dominio TIR (TRIF), y molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM), que activan una cascada de eventos que logran la inducción del factor de transcripción..
- 45

Vías de señalización de TLR.

- Los TLR se distribuyen a través de la célula. TLR1, TLR2, TLR3 y TLR4 son expresados sobre la superficie celular, mientras que TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 son expresados en compartimientos intracelulares tales como los endosomas. El reconocimiento mediado por TLR3, TLR7 o TLR9 de sus ligandos requiere la mutación endosómica y el procesamiento. Cuando los macrófagos, monocitos, las células dendríticas o las células no inmunitarias que se tornan células que presentan antígeno rodean bacterias por fagocitosis, las bacterias se degradan, y se libera ADN CpG en fagosomas-lisosomas o en endosomas-lisosomas, donde estas pueden interactuar con TLR9 que ha sido reclutado desde el retículo endoplasmático con la absorción no específica de ADN CpG. Además, cuando los virus
- 50

invaden células por endocitosis mediada por receptores, los contenidos virales son expuestos al citoplasma por la fusión de la membrana viral con la membrana endosómica. Esto logra la exposición de ligandos de TLR tales como ARNds, ARNss y ADN CpG a TLR9 en los compartimientos fagosómico/lisosómico, o endosómico/lisosómico.

5 En las vías de señalización corriente descendente del dominio TIR, un adaptador que contiene dominio TIR, MyD88, es esencial para la inducción de citoquinas inflamatorias tales como TNF- α e IL-12 a través de todos los TLR. Si bien las moléculas adaptadoras que contienen dominio TIR (MyD88) son comunes a todos los TLR, las vías de señalización de TLR individuales son divergentes, y la activación de TLR específicos conduce a patrones levemente diferentes de perfiles de expresión de genes. Solo a modo de ejemplo, la activación de las vías de señalización de TLR3 y TLR4 logra la inducción de interferones de tipo I (IFN), mientras que la activación de las vías mediadas por TLR2 y TLR5 no lo hacen. Sin embargo, la activación de las vías de señalización de TLR7, TLR8 y TLR9 también conduce a la inducción de IFN de Tipo I, si bien esto se produce a través de mecanismos distintos de la inducción mediada por TLR3/4.

15 Una vez ligados, los TLR inician una cascada de transducción de señales que conduce a la activación de NF κ B mediante el gen 88 de respuesta primaria a la diferenciación mieloide de proteína adaptadora (MyD88) y el reclutamiento de la quinasa asociada con receptor IL-1 (IRAK, por sus siglas en inglés). La vía dependiente de MyD88 es análoga a la señalización por los receptores IL-1, y se considera que MyD88, que alberga un dominio TIR C-terminal y un dominio de muerte N-terminal, se asocia con el dominio TIR de TLR. Con la estimulación, MyD88 recluta IRAK-4 hacia los TLR a través de la interacción de los dominios de muerte de ambas moléculas, y facilita la fosforilación mediada por IRAK-4 de IRAK-1. La fosforilación de IRAK-1 luego conduce al reclutamiento del factor 6 asociado con el receptor de TNF (TRAF6, por sus siglas en inglés), lo que conduce a la activación de dos vías de señalización distintas. Una vía conduce a la activación de factores de transcripción AP-1 a través de la activación de MAP quinatas. Otra vía activa el complejo TAK1/TAB, que mejora la actividad del complejo I κ B quinasa (IKK). Una vez activado, el complejo IKK induce la fosforilación y la posterior degradación del inhibidor de NF κ B I κ B, que conduce a la translocación nuclear de factor de transcripción NF κ B y la iniciación de la transcripción de genes cuyos promotores contienen sitios de unión de NF κ B, tales como citoquinas. La vía dependiente de MyD88 cumple un rol crucial, y es esencial para la producción de citoquinas inflamatorias a través de todos los TLR.

25 La estimulación de células que expresan TLR8, tales como PBMC, logra la producción de altos niveles de IL-12, IFN- γ , IL-1, TNF- α , IL-6 y otras citoquinas inflamatorias. Asimismo, la estimulación de células que expresan TLR7, tales como células dendríticas plasmacitoideas, logra la producción de altos niveles de interferón- α (IFN α) y bajos niveles de citoquinas inflamatorias. En consecuencia, a través de la activación de células dendríticas y otras células que presentan antígeno, se espera que la unión de TLR7, TLR8 o TLR9 y la producción de citoquina activen diversos mecanismos de respuesta inmunitaria adquirida que conducen a la destrucción de patógenos, células infectadas o células tumorales.

35 Los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, N-óxidos, profármacos y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y combinaciones que se proveen en la presente solicitud son útiles como moduladores de la actividad de receptores tipo toll, y se usan en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades o trastornos asociados con dichos receptores. Los compuestos que se proveen en la presente solicitud, sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud son moduladores de la actividad de TLR7, y son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con TLR7. En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud son agonistas de la actividad de TLR7, y son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con TLR7. En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud son moduladores de la actividad de TLR8, y son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con TLR8. En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud son agonistas de la actividad de TLR8, y son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con TLR8.

50 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y combinaciones que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de enfermedades o trastornos respiratorios que incluyen, sin limitación, asma, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por fármacos (que incluyen aspirina y la inducida por AINE) y asma inducida por el polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema, bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del productor agrícola y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, que incluye alveolitis fibrosante criptógena, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis con complicación de terapia antineoplásica, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye el tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y de secreción de las vías respiratorias; y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno);

poliposis nasal; infección viral aguda que incluye resfrío común e infección debida al virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus.

5 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de trastornos dermatológicos, que incluyen, sin limitación, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis ecematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo demorada; fito– y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, carcinoma de célula basal, queratosis actínica, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis vesicular, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia sonata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber–Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel de tipo no–melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos que incluyen erupciones por fármacos hijos.

15 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de enfermedades o trastornos oculares que incluyen, sin limitación, blefaritis, conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos inflamatorios autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis, que incluye oftalmítis sintomática; sarcoidosis; infecciones que incluyen infecciones virales, fúngicas y bacterianas.

20 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de enfermedades o trastornos genitourinarios que incluyen, sin limitación, nefritis, que incluye nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, que incluye cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina).

25 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de rechazo de aloinjertos, que incluye, sin limitación, rechazo agudo y crónico luego de, por ejemplo, el trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o luego de la transfusión de sangre; o la enfermedad crónica de injerto contra huésped.

30 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos que incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes sacarina, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinófila, síndrome de hiper–IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sazary.

40 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de cáncer, que incluye, sin limitación, tumores y enfermedades malignas de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, que afectan los sistemas de la médula ósea (que incluye leucemias) y linfoproliferativo, por ejemplo, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; que incluye la prevención y el tratamiento de recurrencias tumorales y enfermedad metastásica, y síndromes paraneoplásicos. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, N–óxidos, profármacos y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud son útiles como moduladores de la actividad de receptores tipo toll, y se usan en el tratamiento de neoplasias que incluyen, sin limitación, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, queratosis actínica, melanoma, carcinomas, sarcomas, leucemias, carcinoma de célula renal, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple.

50 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen, sin limitación, enfermedades virales tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, virus sincitial respiratorio (RSV), hepatitis B, hepatitis C, virus del dengue, virus de herpes simple (solo a modo de ejemplo, HSV–I, HSV–II, CMV o VZV), molusco contagioso, vacuna, viruela, lentivirus, virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de varicela zoster (VZV), rinovirus, enterovirus, adenovirus, coronavirus (por ejemplo, SARS), gripe, paragripe, virus de la paperas, virus del sarampión, papovavirus, hepadnavirus, flavivirus, retrovirus, arenavirus (solo a modo de ejemplo, LCM, virus de Junin, virus de Machupo, virus de Guanarito y fiebre de Lassa) y filovirus (solo a modo de ejemplo, virus del ébola o virus de Marburgo).

- 5 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones que se proveen en esta solicitud se usan en el tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas y protozoales que incluyen, sin limitación, tuberculosis e infección por *Mycobacterium avium*, lepra; neumocistosis carnii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma, leishmaniosis, infecciones causadas por bacterias de los géneros *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* y *Chlamydia*, e infecciones fúngicas tales como candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica.
- 10 En algunos casos, los compuestos de las Fórmulas (I) y (I-A), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros se usan como potenciadores inmunitarios. En ciertas realizaciones, los compuestos que se proveen en esta solicitud se incluyen en composiciones inmunógenas o se usan en combinación con composiciones inmunógenas. En algunos casos, las composiciones inmunógenas son útiles como vacunas, y el compuesto se presenta en una cantidad suficiente para mejorar una respuesta inmunitaria a la vacuna, o a un antígeno en mezcla con el compuesto. La vacuna comprende por lo menos un antígeno, que puede ser un antígeno bacteriano o un antígeno asociado con cáncer, o un antígeno viral. En algunos casos, el compuesto de la Fórmula (I) o (I-A), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud se incluyen en vacunas terapéuticas o se usan en combinación con vacunas terapéuticas.
- 15 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud se incluyen en vacunas profilácticas o se usan en combinación con vacunas profilácticas. En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud se incluyen en vacunas oncológicas, o se usan en combinación con estas.
- 20 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud se incluyen en vacunas virales terapéuticas, o se usan en combinación con estas. En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros, y las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud se incluyen en vacunas oncológicas, o se usan en combinación con estas.
- 25 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I), o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico, que se describen en esta solicitud, son útiles para el tratamiento de la piel dañada o envejecida, tal como cicatrices y arrugas.

Administración y composiciones farmacéuticas

- 30 Para los usos terapéuticos de los compuestos de la Fórmula (I), o sus sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, y sus isómeros que aquí se describen, dichos compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces, ya sea solos, ya sea como parte de una composición farmacéutica. En consecuencia, se proveen en la presente solicitud composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la presente solicitud, sus sales aceptables para uso farmacéutico o sus solvatos, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables para uso farmacéutico. Además, dichos compuestos y composiciones se administran en forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El método de administración de dichos compuestos y composiciones comprende, sin limitación, la administración oral, administración rectal, administración parenteral, administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, inhalación, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.
- 35 La cantidad terapéuticamente eficaz variará conforme a, entre otros factores, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. En ciertos casos, en términos de la dosificación diaria de un compuesto de la Fórmula (I), se indica el logro de resultados satisfactorios sistémicamente con dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. En algunos casos, la dosificación diaria de un compuesto de la Fórmula (I), administrado por inhalación, se encuentra en el rango de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). En otros casos, la dosificación diaria de un compuesto de la Fórmula (I), administrado por vía oral, se encuentra en el rango de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Una dosificación diaria indicada en mamíferos mayores, por ejemplo, en seres humanos, se encuentra en el rango de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), de modo conveniente, administrado, por ejemplo, en dosis divididas de hasta cuatro veces por día, o en forma de liberación controlada. En algunos casos, las formas farmacéuticas unitarias para administración oral comprenden de alrededor de 1 a 50 mg de un compuesto de la Fórmula (I).
- 40 Otros aspectos proporcionados en la presente solicitud comprenden procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en esta solicitud, o sus sales aceptables para uso farmacéutico o sus solvatos. En algunos casos, dichos procesos incluyen la mezcla de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en esta solicitud y sus sales aceptables para uso farmacéutico, con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) en forma libre o en forma de un solvato o una sal aceptable para uso farmacéutico, junto con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente
- 55
- 60

aceptable, se elaboran por medio de métodos de mezcla, granulación o revestimiento. En otros casos, dichas composiciones contienen, opcionalmente, excipientes tales como agentes conservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para la regulación de la presión osmótica y reguladores. En otros casos, dichas composiciones son esterilizadas.

5 Formas de dosificación oral

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía oral como formas farmacéuticas separadas, donde dichas formas farmacéuticas incluyen, sin limitación, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos en forma de cápsulas, comprimidos, comprimidos masticables, polvos, gránulos, jarabes, jarabes saborizados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, batidos o espumas comestibles y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos en forma de cápsulas, comprimidos, comprimidos masticables, los polvos o gránulos, utilizados para la administración oral de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I), se preparan por medio de la mezcla de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) (ingrediente activo) junto con por lo menos un excipiente, usando técnicas de composición farmacéutica convencionales. Ejemplos no limitativos de excipientes utilizados en formas farmacéuticas orales descritas en esta solicitud incluyen, sin limitación, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, saborizantes, conservantes y edulcorantes.

Ejemplos no limitativos de dichos aglutinantes incluyen, entre otros, almidón de maíz, almidón de papa, pasta de almidón, almidón pregelatinizado u otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma de acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, goma de tragacanto, goma de guar, celulosa y sus derivados (solo a modo de ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina), silicato de magnesio aluminio, polivinilpirrolidona y sus combinaciones.

Ejemplos no limitativos de dichos rellenos comprenden, entre otros, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. En algunos casos, el aglutinante o el relleno en las composiciones farmacéuticas que se proveen en esta solicitud se presenta en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Ejemplos no limitativos de dichos agentes desintegrantes comprende, entre otros, agar-agar, ácido algínico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, poliacrilina de potasio, glicolato de almidón sódico, almidón de papa o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y sus combinaciones. En algunos casos, la cantidad de desintegrante utilizada en las composiciones farmacéuticas que se proveen en la presente solicitud es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, si bien, en otros casos, la cantidad es de alrededor de 1 a alrededor de 5 por ciento en peso de desintegrante.

Ejemplos no limitativos de dichos lubricantes incluyen, entre otros, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral liviano, glicerol, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (solo a modo de ejemplo, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W. R. Grace Co. de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogeno comercializado por Cabot Co. de Boston, Mass.) y sus combinaciones. En algunos casos, la cantidad de lubricantes utilizados en las composiciones farmacéuticas que se proveen en la presente solicitud es aquella cantidad inferior a aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas.

Ejemplos no limitativos de dichos diluyentes comprenden, entre otros, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina o sus combinaciones.

En algunos casos, los comprimidos y las cápsulas se preparan mediante la mezcla uniforme de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) (ingredientes activos) con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, la forma del producto en la presentación deseada. En algunos casos, los comprimidos se preparan mediante la compresión. En otros casos, los comprimidos se preparan mediante el moldeado.

En algunos casos, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administra por vía oral como una forma farmacéutica de liberación controlada. Dichas formas de dosificación se usan para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más compuestos de la Fórmula (I). La liberación controlada se logra usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa y otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos,

revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los anteriores. En algunos casos, las formas de dosificación de liberación controlada se usan para extender la actividad del compuesto de la Fórmula (I), reducir la frecuencia de la dosificación e incrementar el cumplimiento del paciente con el tratamiento.

- 5 Las administraciones de los compuestos de la Fórmula (I) como líquidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires, se preparan en formas farmacéuticas unitarias, de modo que la cantidad determinada de soluciones, jarabes o elixires contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la Fórmula (I). Los jarabes se preparan mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se formulan mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Ejemplos no limitativos de excipientes utilizados en líquidos orales para la administración oral incluyen, entre otros, solubilizadores, emulsionantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos no limitativos de solubilizadores y emulsionantes incluyen, entre otros, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol. Ejemplos no limitativos de conservantes incluyen, entre otros, benzoato de sodio. Ejemplos no limitativos de agentes saborizantes comprenden, entre otros, aceite de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Formas de dosificación parenteral

- 20 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía parenteral mediante diversas vías que abarcan, sin limitación, las vías subcutánea, intravenosa (que incluye inyección de bolo), intramuscular e intraarterial.

- 25 Dichas formas farmacéuticas parenterales se administran en forma de soluciones, suspensiones, productos liofilizados o secos listos para la disolución o la suspensión en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles) y emulsiones, todos ellos, estériles o esterilizables. Los vehículos utilizados en dichas formas farmacéuticas incluyen, sin limitación, agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, sin limitación, solución de cloruro de sodio, solución de cloruro sódico compuesta, solución de dextrosa, solución de dextrosa y cloruro sódico y solución de lactato sódico compuesta; vehículos miscibles con agua, tales como, sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, tales como, sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, etil oleato, isopropil miristato y bencil benzoato.

30 Formas de dosificación transdérmicas

- 35 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía transdérmica. Dichas formas de dosificación transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplican a la piel y se usan durante un período de tiempo especificado con el fin de permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de la Fórmula (I). Solo a modo de ejemplo, dichos dispositivos transdérmicos se presentan en forma de una venda que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto, opcionalmente, con portadores, opcionalmente, una barrera para el control de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. En otros casos, se usan las formulaciones transdérmicas de matriz.

- 40 Las formulaciones para la administración transdérmica de un compuesto de la Fórmula (I) incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), un portador y un diluyente opcional. Un portador comprende, sin limitación, solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para auxiliar en el pasaje a través de la piel del huésped, por ejemplo, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, isopropil miristato, isopropil palmitato, aceite mineral y sus combinaciones.

- 45 En algunos casos, dichos sistemas de administración transdérmica comprenden mejoradores de la penetración para auxiliar en la administración de uno o más compuestos de la Fórmula (I) al tejido. Dichos mejoradores de la penetración incluyen, sin limitación, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares insolubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (sorbitano monoestearato).

- 55 En otros casos, el pH de dicha composición farmacéutica transdérmica o forma farmacéutica, o del tejido al cual se aplica la composición farmacéutica o la forma farmacéutica, se ajusta de manera de mejorar el suministro de uno o más compuestos de la Fórmula (I). En otros casos, la polaridad de un portador solvente, su concentración iónica, o su tonicidad se ajustan de modo de mejorar el suministro. En otros casos, se agregan compuestos tales como estearatos con el fin de alterar convenientemente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más compuestos de la Fórmula (I), de manera de mejorar el suministro. En ciertos casos, dichos estearatos sirven como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o surfactante, y como un agente para mejorar la penetración o

para mejorar el suministro. En otros casos, se usan diferentes sales, hidratos o solvatos de los compuestos de la Fórmula (I) con el fin de ajustar las propiedades de la composición resultante.

Formas de dosificación tópica

5 En algunos casos, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administra por medio de la aplicación tópica de composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) en forma de lociones, geles, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones o cremas. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles, mientras que las formulaciones para administración oftálmica son soluciones acuosas. Dichas formulaciones contienen, de manera opcional, solubilizadores, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

10 Dichas formulaciones tópicas incluyen por lo menos un portador, y opcionalmente, por lo menos un diluyente. Dichos portadores y diluyentes incluyen, sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, isopropil miristato, isopropil palmitato, aceite mineral y sus combinaciones.

15 En algunos casos, dichas formulaciones tópicas comprenden mejoradores de la penetración para auxiliar en la administración de uno o más compuestos de la Fórmula (I) al tejido. Dichos mejoradores de la penetración incluyen, sin limitación, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleílo y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares insolubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (sorbitano monoestearato).

20 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula (I) se administran por inhalación. Las formas de dosificación para administración por inhalación se formulan como aerosoles o polvos secos. Las formulaciones en aerosol para administración por inhalación comprenden una solución de suspensión fina de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Además, dichas composiciones farmacéuticas, en forma opcional, comprenden una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, y opcionalmente, un modificador del comportamiento tal como L-leucina u otro aminoácido o sales metálicas de ácido esteárico tal como estearato de calcio o magnesio.

25 En algunos casos, los compuestos de la Fórmula (I) se administran directamente al pulmón mediante la inhalación usando un inhalador de dosis medidas ("MDI", por sus siglas en inglés), que utiliza latas que contienen un propulsor de baja ebullición adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono u otro gas adecuado; o un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés) que utiliza un estallido de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que luego es inhalada por el paciente. En algunos casos, se formulan cápsulas y cartuchos de gelatina para el uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla de polvo de un compuesto de la Fórmula (I) y una base de polvo, tal como lactosa o almidón. En ciertos casos, los compuestos de la Fórmula (I) se suministran al pulmón usando un dispositivo de pulverización líquida, donde dicho dispositivo utiliza orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones de fármacos líquidas que luego pueden ser directamente inhaladas hacia el pulmón. En otros casos, los compuestos de la Fórmula (I) se suministran al pulmón usando un dispositivo nebulizador, donde el nebulizador crea un aerosol de formulación de fármaco líquida usando energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser fácilmente inhaladas. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) se suministran al pulmón usando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD", por sus siglas en inglés), donde dichos dispositivos de aerosol EHD utilizan energía eléctrica para aerosolizar suspensiones o soluciones de fármaco líquidas.

30 En algunos casos, la composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la Fórmula (I), o sus sales aceptables para uso farmacéutico y sus solvatos, descrita en la presente solicitud, además contiene uno o más mejoradores de la absorción. En algunos casos, dichos mejoradores de la absorción incluyen, sin limitación, glicocolato de sodio, caprato de sodio, N-lauril-β-D-maltopiranosida, EDTA y micelas mezcladas.

35 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía nasal. Las formas de dosificación para administración nasal se formulan como aerosoles, soluciones, gotas, geles o polvos secos.

40 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía rectal en forma de supositorios, enemas, ungüento, cremas, espumas rectales o geles rectales. En ciertos casos, dichos supositorios se preparan a partir de suspensiones o emulsiones grasas, manteca de cacao u otros glicéridos.

45 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía oftálmica como gotas oculares. Dichas formulaciones son soluciones acuosas que contienen, opcionalmente, solubilizadores, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran por vía ótica como gotas para el oído. Dichas formulaciones son soluciones acuosas que, opcionalmente, contienen solubilizadores, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

5 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se formulan como una preparación de absorción lenta. Dichas formulaciones de larga acción se administran mediante la implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular), o por inyección intramuscular. En ciertos casos, dichas formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o son derivados escasamente solubles, por ejemplo, una sal escasamente soluble.

10 En la presente solicitud, se proveen compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico y sus solvatos, y composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico y sus solvatos, para el uso en la modulación de la actividad de TLR, y en consecuencia, para el uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de TLR. En algunos casos, dichos compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico y sus solvatos y las composiciones farmacéuticas son agonistas de TLR7, y en consecuencia, se usan en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con TLR7. En algunos casos, dichos compuestos de la Fórmula (I), sus sales aceptables para uso farmacéutico y sus solvatos y las composiciones farmacéuticas son agonistas de TLR8, y en consecuencia, se usan en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con TLR8.

15
20 Además, se describen en la presente solicitud métodos para el tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad de TLR, donde los métodos incluyen la administración al sujeto, de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o de una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato, ya sea solos, ya sea como parte de una composición farmacéutica como se describe en la presente solicitud.

25 Se provee en la presente solicitud el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o de una sal aceptable para uso farmacéutico o de un solvato de dicho compuesto, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad de TLR. En algunos casos, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato de dicho compuesto, se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con TLR7. En algunos casos, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato de dicho compuesto, se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con TLR8.

30 En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y trastornos virales asociados con la actividad de TLR7 o TLR8.

35 En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y trastornos infecciosos asociados con la actividad de TLR7 o TLR8.

En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y trastornos bacterianos asociados con la actividad de TLR7 o TLR8.

40 En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y trastornos fúngicos asociados con la actividad de TLR7 o TLR8.

En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración oral para el tratamiento de cáncer asociado con la actividad de TLR7 o TLR8.

45 En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración intravenosa para el tratamiento de cáncer asociado con la actividad de TLR7 o TLR8.

En un caso, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y trastornos de rechazo de aloinjertos asociados con la actividad de TLR7 o TLR8.

50 En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y trastornos genitourinarios asociados con la actividad de TLR7 o TLR8.

En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración como gotas oculares para el tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos asociados con la actividad de TLR7 o TLR8.

- 5 En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración tópica para el tratamiento de enfermedades y trastornos dermatológicos asociados con la actividad de TLR7 o TLR8.

- 10 En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración tópica para el tratamiento de queratosis actínica. En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración tópica como una crema para el tratamiento de queratosis actínica.

En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración tópica para el tratamiento de carcinoma de célula basal. En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración tópica como una crema para el tratamiento de carcinoma de célula basal.

- 15 En un caso adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para la administración por inhalación, para el tratamiento de enfermedades o trastornos respiratorios asociados con la actividad de TLR7 o TLR8. En ciertas realizaciones, la enfermedad respiratoria es asma alérgica.

Tratamiento de combinación

- 20 En algunos casos, un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de las Formulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, se administra solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente solicitud.

- 25 En otros casos, un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de las Formulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente solicitud.

- 30 En otros casos, un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de las Formulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, se formula en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y se administra para el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente solicitud.

- 35 En un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de las Formulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, se administra en forma sucesiva con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente solicitud.

- 40 En otros casos, los tratamientos de combinación provistos en la presente solicitud incluyen la administración de un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de las Formulas (I)–(XVI), antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente solicitud.

- 45 En otros casos, los tratamientos de combinación provistos en la presente solicitud incluyen la administración de un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de las Formulas (I)–(XVI), luego de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente solicitud.

- 50 En ciertos casos, los tratamientos de combinación provistos en la presente solicitud incluyen la administración de un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de las Formulas (I)–(XVI), en forma concurrente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente solicitud.

En ciertos casos, los tratamientos de combinación provistos en la presente solicitud incluyen la administración de un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de las Formulas (I)–(XVI), formulado con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente solicitud.

En ciertos casos de los tratamientos de combinación descritos en la presente solicitud, los compuestos de la Fórmula (I), o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, son moduladores de la actividad de TLR. En ciertas realizaciones de los tratamientos de combinación descritos en la presente solicitud, los compuestos de la Fórmula (I), o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, son agonistas de TLR7. En ciertos casos de los tratamientos de combinación descritos en la presente solicitud, los compuestos de la Fórmula (I), o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, son agonistas de TLR8.

En ciertos casos de los tratamientos de combinación descritos en la presente solicitud, los compuestos de la Fórmula (I), aquí descritos, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan en forma aditiva. En ciertos casos de los tratamientos de combinación descritos en la presente solicitud, los compuestos de la Fórmula (I), aquí descritos, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan en forma sinérgica.

En otros casos, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I), se administra a un paciente que no ha sido sometido previamente o que no es actualmente sometido a tratamiento con otro agente terapéutico.

Los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, antibióticos o agentes antibacterianos, agentes antieméticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivirales, agentes inmunomoduladores, citoquinas, antidepresivos, hormonas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, inhibidores de la topoisomerasa, agentes citostáticos, agentes antiinvasivos, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función de factores de crecimiento, inhibidores de la replicación viral, inhibidores de enzimas virales, agentes antineoplásicos, α -interferones, β -interferones, ribavirina, hormonas, citoquinas y otros moduladores de receptores de tipo toll.

Los antibióticos o agentes antibacterianos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, valganciclovir clorhidrato, metronidazol, un beta-lactámico, macrólidos (tales como, solo a modo de ejemplo, azitromicina, tobramicina (TOBI™)), cefalosporinas (tales como, solo a modo de ejemplo, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefradina, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefixima, cefozopranol, cefpimizol, cefuroxima, cefpiramida, cefprozilo, cefpiroma, KEFLEX™, VELOSEF™, CEFTIN™, CEFZIL™, CECLOR™, SUPRAX™ y DURICEF™), una claritromicina (tal como, solo a modo de ejemplo, claritromicina y BIAVIN™), una eritromicina (tal como, solo a modo de ejemplo, eritromicina y EMYCIN™), ciprofloxacina, CIPRO™, una norfloxacina (tal como, solo a modo de ejemplo, NOROXIN™), antibióticos de aminoglucósidos (tales como, solo a modo de ejemplo, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, neomicina, neomicina undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina y espectinomicina), antibióticos de anfenicol (tales como, solo a modo de ejemplo, azidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol), antibióticos de ansamicina (tales como, solo a modo de ejemplo, rifamida y rifampina), carbacefémicos (tales como, solo a modo de ejemplo, loracarbef), carbapenémicos (tales como, solo a modo de ejemplo, biapenem e imipenem), cefamicinas (tales como, solo a modo de ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol y cefminox), monobactámicos (tales como, solo a modo de ejemplo, aztreonam, carumonam y tigemonam), oxacefémicos (tales como, solo a modo de ejemplo, flomoxef y moxalactama), penicilinas (tales como, solo a modo de ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxilo, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, penamccilina, penetamato yodhidrato, penicilina o-benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina, fencihicilina potásica, V-CILLIN K™ y PEN VEE K™), lincosamidas (tales como, solo a modo de ejemplo, clindamicina y lincomicina), anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, tetraciclinas (tales como, solo a modo de ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina y demeclociclina), 2,4-diaminopirimidinas (tales como, solo a modo de ejemplo, brodimoprim), nitrofuranos (tales como, solo a modo de ejemplo, furaltadona y cloruro de furazolio), quinolonas y sus análogos (tales como, solo a modo de ejemplo, fluorquinolona, ofloxacina, cinoxacina, clinafloxacina, flumequina, grepagloxacina y FLOXIN™), sulfonamidas (tales como, solo a modo de ejemplo, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina y sulfacitina), sulfonas (tales como, solo a modo de ejemplo, diatimosulfona, glucosulfona sódica y solasulfona), cicloserina, mupirocina, tuberina y sus combinaciones.

Los agentes antieméticos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida,

ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinoles, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona y sus combinaciones.

- 5 Los agentes antifúngicos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, anfotericina B, itraconazol, cetoconazol, fluconazol, fosfluconazol, intratocal, flucitosina, miconazol, butoconazol, itraconazol, clotrimazol, nistatina, terconazol, tioconazol, voriconazol, ciclopirox, econazol, haloprogrina, naftifina, terbinafina, undecilenato y griseofulvina.
- 10 Los agentes antiinflamatorios utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, fármacos antiinflamatorios no corticoesteroides, tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, cetorolac, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida; antagonistas de leucotrieno, entre ellos, sin limitación, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro y auranofina; corticoesteroides, entre ellos, sin limitación, alclometasona dipropionato, amcinonida, beclometasona dipropionato, betametasona, betametasona benzoato, betametasona dipropionato, betametasona sódica fosfato, betametasona valerato, clobetasol propionato, clocortolona pivalato, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximatasona, dexametasona, flunisolida, flucoxinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, metprednisolona acetato, metilprednisolona sódica succinato, mometasona furoato, parametasona acetato, prednisolona, prednisolona acetato, prednisolona sódica fosfato, prednisolona tebutato, prednisona, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona diacetata y triamcinolona hexacetona y otros
- 15
- 20
- 25 agentes antiinflamatorios que incluyen, sin limitación, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, talidomida o uno de sus derivados, ácido 5-aminosalicílico, retinoides, ditranol o calcipotriol, sulfipirazona y benzbromarona.

- Los agentes antivirales utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido/nucleótido (NRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI, por sus siglas en inglés), antagonistas de CCR1, antagonistas de CCR5 y análogos de nucleósidos. Los agentes antivirales incluyen, sin limitación, fomivirseno, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, ganciclovir, cidofovir, zanamivir, oseltamavir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, levovirina, varamidina y ribavirina, al igual que foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, ritonavir, α -interferones; β -interferones; adefovir, clevadina, entecavir, pleconarilo, HCV-086, EMZ702, emtricitabina, celgosivir, valopicitabina, inhibidores de proteasa de HCV, tales como BILN 2061, SCH-503034, ITMN-191 o VX-950; inhibidores de NS5B polimerasa tales como NM107 (y su profármaco NM283), R1626, R7078, BILN1941, GSK625433, GILD9128 o HCV-796, efavirenz, HBV-097, nevirapina, TMC-120 (dapivirina), TMC-125, BX-471, etravirina, delavirdina, DPC-083, DPC-961, capravirina, rilpivirina, 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]oxi]isofalonitrilo, GW-678248, GW-695634, MIV-150, calanolida, TAK-779, SC-351125, ancriviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, aplaviroc 40, Ono-4128, AK-602, AMD-887 COMPD-167, metil 1-endo-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorfenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato, metil 3-endo-{8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorfenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato, etil 1-endo-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorfenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato y N-[(1S)-3-[3-endo-(5-Isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorfenil)propil]acetamida), BMS-806, BMS-488043, ácido 5-[(1S)-2-[(2R)-4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-etoxi]-4-metoxi-piridina-2-carboxílico metilamida y 4-[(1S)-2-[(2R)-4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-etoxi]-3-metoxi-N-metil-benzamida, enfuvirtida (T-20), sifuvirtida SP-01A, T1249, PRO 542, AMD-3100, CD4 soluble, inhibidores de HMG CoA reductasa, atorvastatina, ácido 3-O-(3'-dimetilsucinil) betulico (conocido de otro modo como PA-457) y α HGA.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

- Los agentes inmunomoduladores utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina metotrexato, leflunomida, corticoesteroides, ciclofosfamida, ciclosporina A, ciclosporina G, micofenolato mofetilo, ascomicina, rapamicina (sirolimus), FK-506, mizoribina, deoxiespergualina, brequinar, ácido micofenólico, malononitriloamidas (tales como, solo a modo de ejemplo, leflunamida), moduladores de receptores de células T y moduladores de receptores de citoquinas, míméticos peptídicos y anticuerpos (tales como, solo a modo de ejemplo, anticuerpos humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, fragmentos Fvs, ScFvs, Fab o F(ab)₂ o fragmentos de unión de epítipo), moléculas de ácido nucleico (tales como, solo a modo de ejemplo, moléculas de ácido nucleico antisentido y hélices triples), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Ejemplos de moduladores de receptores de células T abarcan, sin limitación, anticuerpos antirreceptores de células T (tales como, solo a modo de
- 55
- 60

ejemplo, anticuerpos anti-CD4 (solo a modo de ejemplo, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1™ (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)); anticuerpos anti-CD3 (tales como, solo a modo de ejemplo, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson), o Rituxan (IDEC)); anticuerpos anti-CD5 (tales como, solo a modo de ejemplo, un inmunoconjugado ligado a ricina anti-CD5); anticuerpos anti-CD7 (tales como, solo a modo de ejemplo, CHH-380 (Novartis)); anticuerpos anti-CD8; anticuerpos monoclonales ligados anti-CD40 (tales como, solo a modo de ejemplo, IDEC-131 (IDEC)); anticuerpos anti-CD52 (tales como, solo a modo de ejemplo, CAMPATH 1H (Ilex)); anticuerpos anti-CD2; anticuerpos anti-CD11a (tales como, solo a modo de ejemplo, Xanelim (Genentech)); anticuerpos anti-B7 (tales como, solo a modo de ejemplo, IDEC-114 (IDEC)); CTLA4-inmunoglobulina, y otros moduladores de tipo receptor toll (TLR). Ejemplos de moduladores de receptores de citoquinas incluyen, sin limitación, receptores de citoquinas solubles (tales como, solo a modo de ejemplo, el dominio extracelular de un receptor de TNF- α o uno de sus fragmentos; el dominio extracelular de un receptor de IL-1 β o uno de sus fragmentos; y el dominio extracelular de un receptor de IL-6 o uno de sus fragmentos); citoquinas o sus fragmentos (tales como, solo a modo de ejemplo, interleuquina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ y GM-CSF); anticuerpos antirreceptores de citoquinas (tales como, solo a modo de ejemplo, anticuerpos antirreceptores de IFN; anticuerpos antirreceptores de IL-2 (tales como, solo a modo de ejemplo, Zenapax (Protein Design Labs)); anticuerpos antirreceptores de IL-4; anticuerpos antirreceptores de IL-6; anticuerpos antirreceptores de IL-10 y anticuerpos antirreceptores de IL-12); anticuerpos anticitoquinas (tales como, solo a modo de ejemplo, anticuerpos anti-IFN, anticuerpos anti-TNF- α , anticuerpos anti-IL-1 β , anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-8 (tales como, solo a modo de ejemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)) y anticuerpos anti-IL-12).

Las citoquinas o los moduladores de la función de citoquina utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, interleuquina-2 (IL-2), interleuquina-3 (IL-3), interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-5 (IL-5), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-7 (IL-7), interleuquina-9 (IL-9), interleuquina-10 (IL-10), interleuquina-12 (IL-12), interleuquina 15 (IL-15), interleuquina 18 (IL-18), factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF), eritropoietina (Epo), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor estimulante de granulocitos macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF), prolactina, alfa- y gamma-interferones, interferón β -1a, interferón β -1b, interferón α -1, interferón α -2a (roferón), interferón α -2b, interferones pegilados (solo a modo de ejemplo, peginterferón α -2a y peginterferón α -2b), intrón, Peg-Intron, Pegasys, interferón de consenso (infergen), albúmina-interferón α y albuferón.

Los antidepresivos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, indeloxazina clorhidrato, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, echinopsidina yoduro, etriptamina, iproclozida, iproniazid, isocarboxazid, mebanazina, metfendrazina, nialamida, pargilina, octamoxina, fenelzina, feniprazina, fenoxipropazina, pivhidrazina, safrazina, selegilina, l-deprenilo, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, imipramina N-óxido, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benactizina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, rubidio cloruro, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxazina y zimeldina.

En ciertos casos, los antidepresivos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, son inhibidores de MAO (monoamina oxidasa) que incluyen, sin limitación, benmoxina, echinopsidina yoduro, etriptamina, iproclozida, iproniazid, isocarboxazid, mebanazina, metfendrazina, moclobamida, nialamida, pargilina, fenelzina, feniprazina, fenoxipropazina, pivhidrazina, safrazina, selegilina, l-deprenilo, toloxatona y tranilcipromina.

Las hormonas utilizadas en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés), hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés), hormona liberadora de la hormona de crecimiento, ACTH (siglas en inglés de la hormona adrenocorticotropina), somatostatina, somatotropina, somatomedina, hormona paratiroidea, factores de liberación hipotalámicos, insulina, glucagón, encefalinas, vasopresina, calcitonina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, timoestimulina, opioides naturales y sintéticos, hormonas estimulantes tiroideas insulínicas y endorfinas.

Los agentes alquilantes utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin

limitación, mostazas de nitrógeno, etileniminas, metilmelaminas, alquil sulfonatos, nitrosoureas, carmustina, lomustina, triazenos, melfalano, mecloretamina, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, cloranbucilo, hexametilmelaína, tiotepa, busulfano, carmustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

5 Los antimetabolitos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, citarabino, gemcitabina y antifolatos tales como, solo a modo de ejemplo, fluorpirimidinas (solo a modo de ejemplo, 5-fluoruracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxiurea.

10 Los antibióticos antitumorales utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, antraciclina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina.

15 Los agentes antimetabólicos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, alcaloides de la especie *Vinca rosea* (solo a modo de ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (solo a modo de ejemplo, taxol, paclitaxel y taxotero) e inhibidores de poloquinasa.

20 Los inhibidores de la topoisomerasa utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, epipodofilotoxinas, tales como, solo a modo de ejemplo, etoposida y teniposida; amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina.

25 Los agentes citostáticos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, antiestrógenos (tales como, solo a modo de ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (tales como, solo a modo de ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (tales como, solo a modo de ejemplo, goserrelina, leuprorrelina, leuprolida y buserrelina), progestágenos (tales como, solo a modo de ejemplo, megestrol acetato), inhibidores de la aromatasa (tales como, solo a modo de ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa (tales como, solo a modo de ejemplo, finasterida).

30 Los agentes antiinvasivos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, inhibidores de la familia de quinasas c-Src (tales como, solo a modo de ejemplo, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825)), e inhibidores de metaloproteínasa (tales como, solo a modo de ejemplo, marimastat, inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno de uroquinasa, anticuerpos para Heparanase).

35 Los agentes antiangiogénicos utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como, solo a modo de ejemplo, el anticuerpo antifactor de crecimiento celular endotelial bevacizumab (AVASTIN™) e inhibidores de tirosina quinasa de receptor VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoranilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474), 4-(4-fluor-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171), vatalanib (PTK787) y SUI 1248 (sunitinib), linomida, e inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta 3$ y angioestatina.

40 Los inhibidores de la función del factor de crecimiento utilizados en combinación con por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o con una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, incluyen, sin limitación, anticuerpos de factor de crecimiento y anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (tales como, solo a modo de ejemplo, al anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab (HERCEPTIN™), el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab (Erbix, C225), inhibidores de tirosina quinasa, tales como, solo a modo de ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR, tales como, solo a modo de ejemplo, N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-orfolinopropoxi)quinazolín-4-amina (gefitinib, ZD1875), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolín-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolín-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como, solo a modo de ejemplo, lapatinib; inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas, tales como imatinib, GLEEVEC™; inhibidores de serina/reonina quinasas (tales como, solo a modo de ejemplo, inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006)); inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas; inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de c-kit;

inhibidores de abl quinasa; inhibidores de quinasas de receptor IGF (factor de crecimiento de tipo insulínico); inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo, AZD1 152, F739358, VX-680, MLv8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX³9459) e inhibidores de quinasas dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4.

5 En otros casos, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, se usa en combinación con agentes para el daño vascular, tales como, solo a modo de ejemplo, Combretastatin A4.

En otros casos, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, se usa en combinación con tratamientos antisentido, tales como, solo a modo de ejemplo, ISIS 2503, un antisentido anti-ras.

10 En otros casos, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, se usa en combinación con enfoques de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, enfoques para el reemplazo de genes aberrantes tales como enfoques para el gen aberrante p53 o los genes aberrantes BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia de profármaco enzimática dirigida a genes),
15 tales como aquellos que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana; y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos.

20 En otros casos, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, se usa en combinación con enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; enfoques para disminuir la anergia de células T; enfoques que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas; enfoques que utilizan estirpes celulares tumorales transfectadas con citoquinas; y enfoques que utilizan anticuerpos antiidiopáticos.

25 En otros casos, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, se usa en combinación con otros métodos de tratamiento, que incluyen, sin limitación, cirugía y radioterapia (radiación γ , radioterapia de rayo neutrónico, radioterapia de rayo electrónico, terapia protónica, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos).

30 En ciertos casos, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente solicitud, o sus sales aceptables para uso farmacéutico y sus solvatos, se administran o se formulan en combinación con un mejorador de la absorción, que incluye, sin limitación, glicocolato de sodio, caprato de sodio, N-lauril- β -D-maltopiranosida, EDTA y micelas mixtas. En ciertos casos, dichos mejoradores de la absorción se dirigen al sistema linfático.

35 En ciertos casos, los agentes terapéuticos adicionales utilizados en los tratamientos de combinación descritos en la presente solicitud incluyen, sin limitación, agentes tales como inhibidores de factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) (tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (solo a modo de ejemplo, Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina de receptor de TNF (solo a modo de ejemplo, Enbrel)); inhibidores no selectivos de ciclooxigenasa COX-1/COX-2 (solo a modo de ejemplo, piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno; fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina);
40 inhibidores de COX-2 (solo a modo de ejemplo, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticoesteroides; metotrexato, lefunomida; hidroxicloiquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro orales o parenterales.

45 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como zileutona; ABT-761; fenleutona; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianoaftaleno piridinil-sustituido, tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAYx1005.

50 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un antagonista para el receptor de leucotrienos (LT B4, LTC4, LTD4 y LTE4) seleccionado del grupo que consiste en los fenotiazin-3-les tales como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; benzenocarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales
55 como zafirlukast, ablukast, montelukast, SINGULAIR™, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAYx7195.

- 5 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE, por sus siglas en inglés) tal como una metilxantamina, que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzima PDE que incluye un inhibidor de PDE4, por ejemplo, sin limitación, cilomilast o roflumilast; un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.
- 10 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un antagonista del receptor de tipo 1 de histamina, tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina.
- 15 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un antagonista del receptor de tipo 2 de histamina gastroprotector. En otras realizaciones, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I), o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, descritos en la presente solicitud, con un antagonista del receptor de tipo 4 de histamina.
- 20 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del receptor adrenérgico alfa1/alfa2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, nafazolina clorhidrato, oximetazolina clorhidrato, tetrahidrozolina clorhidrato, xilometazolina clorhidrato, tramazolina clorhidrato o etilnorepinefrina clorhidrato.
- 25 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un agente anticolinérgico que incluye antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, ipratropio bromuro, tiotropio bromuro, oxitropio bromuro, pirenzepina o telenzepina.
- 30 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un agonista del receptor adrenérgico beta (que incluye los subtipos de receptores beta 1–4), tales como isoprenalina, salbutamol, albuterol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, y pirbuterol.
- 35 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.
- 40 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, ciclesonida o mometasona furoato.
- 45 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMP, por sus siglas en inglés), es decir, las estromelinas, las colagenasas y las gelatinasas, al igual que agreganasa; en especial, colagenasa-1 (MMP-I), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10) y estromelina-3 (MMP-II), y MMP-9 y MMP-12.
- 50 En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, con moduladores de la función del receptor de quimioquina, tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1, para la familia C-X3-C.
- En otros casos, las combinaciones que se describen en esta solicitud comprenden combinación de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus

solvatos, con una inmunoglobulina (Ig), gamma globulina, preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig, tal como anti-IgE (omalizumab).

Compuestos de la Fórmula (I) como potenciadores inmunitarios

5 En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, son composiciones inmunógenas. En ciertas realizaciones, dichas composiciones inmunógenas son útiles como vacunas. En ciertas realizaciones, dichas vacunas son profilácticas (es decir, previenen la infección), mientras que en otras realizaciones, dichas vacunas son terapéuticas (es decir, tratan la infección).

10 En otros casos, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, son potenciadores inmunitarios, e imparten un efecto inmunoestimulante con la administración, cuando se comparan con formulaciones inmunógenas que no contienen compuestos de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) imparten un efecto inmunoestimulante con la administración cuando se incluyen en una composición inmunógena que tiene uno o más agentes inmunorreguladores, mientras que en otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) imparten un efecto inmunoestimulante con la administración, cuando se incluyen en una composición inmunógena sin la presencia de otros agentes inmunorreguladores.

El efecto inmunoestimulante al que se hace referencia en esta solicitud a menudo consiste en una mejoría del efecto de la composición inmunógena. En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 10%, en relación con el efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunógeno.

20 En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 20%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 30%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 40%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario.

25 En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 50%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 60%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 70%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 80%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 90%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejoría de la eficacia de la composición inmunógena es al menos del 100%, en relación al efecto de la composición inmunógena en ausencia del potenciador inmunitario.

35 En ciertos casos, la mejoría del efecto de la composición inmunógena se mide por medio del incremento de la eficacia de la composición inmunógena para lograr sus efectos protectores. En ciertos casos, esta mayor eficacia se mide como una menor probabilidad de que un sujeto que recibe la composición inmunógena experimente una afección para la cual la composición inmunógena se considera protectora, o como una disminución en la duración o gravedad de los efectos de dicha afección. En otros casos, esta mayor eficacia se mide como un incremento en un título de un anticuerpo producido por la composición inmunógena en un sujeto tratado.

40 Junto con uno o más compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente solicitud, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico o uno de sus solvatos, dichas composiciones inmunógenas incluyen una cantidad eficaz de uno o más antígenos, y un portador farmacéuticamente aceptable. Dichos portadores incluyen, sin limitación, proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, sacarosa, trehalosa, lactosa, agregados lípidos (tales como gotas de aceite o liposomas) y partículas virales inactivas. Las composiciones inmunógenas, en general, también contienen diluyentes, tales como agua, solución salina y glicerol, y opcionalmente, contienen otros excipientes, tales como agentes humectantes o emulsionantes y sustancias reguladoras del pH.

50 En ciertos casos, las composiciones inmunógenas incluyen, en forma opcional, uno o más agentes inmunorreguladores. En ciertos casos, uno o más de los agentes inmunorreguladores comprenden uno o más coadyuvantes. Dichos coadyuvantes incluyen, sin limitación, un coadyuvante TH1 o coadyuvante TH2, descritos en mayor detalle a continuación. En ciertos casos, los coadyuvantes utilizados en las composiciones inmunógenas que se proveen en esta solicitud incluyen, sin limitación:

- A. Composiciones que contienen minerales;
- 55 B. Emulsiones de aceite;
- C. Formulaciones de saponinas;

- D. Virosomas y partículas de tipo viral;
- E. Derivados bacterianos o microbianos;
- F. Inmunomoduladores humanos;
- G. Bioadhesivos y Mucoadhesivos;
- 5 H. Micropartículas;
- I. Liposomas;
- J. Formulaciones de polioxietileno éter y polioxietileno éster;
- K. Polifosfazeno (PCPP);
- L. Péptidos de muramilo; y
- 10 M. Compuestos de imidazoquinolona.

Las composiciones que contienen minerales adecuadas para el uso como coadyuvantes incluyen, sin limitación, sales minerales, por ejemplo, sales de aluminio y sales de calcio. Solo a modo de ejemplo, dichas sales minerales incluyen hidróxidos (por ejemplo, oxihidróxidos, que incluyen hidróxidos de aluminio y oxihidróxidos de aluminio), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos y ortofosfatos, que incluyen fosfatos de aluminio, hidroxifosfatos de aluminio, ortofosfatos de aluminio y fosfato de calcio), sulfatos (por ejemplo, sulfato de aluminio), o mezclas de diferentes compuestos minerales. Dichas sales minerales se presentan en cualquier forma adecuada, por ejemplo, en forma de gel, en formas cristalina y amorfa. En ciertos casos, dichas composiciones que contienen minerales se formulan como una partícula de la sal metálica. En ciertos casos, los componentes de las composiciones inmunógenas que se describen en la presente solicitud son adsorbidos por dichas sales minerales. En ciertos casos, se usa un coadyuvante de hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio en las composiciones inmunógenas que aquí se describen. En otros casos, los antígenos utilizados en una composición inmunógena descrita en la presente solicitud son adsorbidos por dichos coadyuvantes de hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio. En ciertos casos, se usa un coadyuvante de fosfato de calcio en las composiciones inmunógenas que se describen en esta solicitud. En otros casos, los antígenos utilizados en una composición inmunógena descrita en esta solicitud son adsorbidos por dichos coadyuvantes de fosfato de calcio.

En ciertos casos, los fosfatos de aluminio se usan como coadyuvantes en las composiciones inmunógenas que se describen en la presente solicitud. En otros casos, se usan fosfatos de aluminio como coadyuvantes en las composiciones inmunógenas que se describen en esta solicitud, donde dichas composiciones incluyen un antígeno de sacárido de *H. influenzae*. En ciertos casos, el coadyuvante es hidroxifosfato de aluminio amorfo con una relación molar de PO_4/Al entre 0,84 y 0,92, incluido en una concentración de 0,6 mg Al^{3+}/ml . En otros casos, se usa la adsorción con una baja dosis de fosfato de aluminio, solo a modo de ejemplo, entre 50 y 100 μg de Al^{3+} por conjugado por dosis. Cuando hay más de un conjugado en una composición, no es necesaria la adsorción de todos los conjugados.

Las emulsiones oleosas adecuadas para el uso como coadyuvantes comprenden, sin limitación, emulsiones de escualeno-agua (tales como MF59 (5% de escualeno, 0,5% de Tween 80 y 0,5% de Span 85, formuladas como partículas submicrónicas utilizando un instrumento microfluidizador), coadyuvante de Freund completo (CFA, por sus siglas en inglés) y coadyuvante de Freund incompleto (IFA, por sus siglas en inglés).

Las saponinas son un grupo heterólogo de esterol glicósidos y glicósidos triterpenoides que se hallan en la corteza, las hojas, los tallos, las raíces y aun en las flores de un amplio rango de especies de plantas. Las formulaciones de saponinas adecuadas para el uso como coadyuvantes incluyen, sin limitación, saponinas de la corteza del árbol Quillaia saponaria Molina, de *Smilax ornata* (sarsaprilla), *Gipsofilla paniculata* (velo de novia) y *Saponaria officinalis* (raíz de jabón). En ciertos casos, las formulaciones de saponinas adecuadas para el uso como coadyuvantes incluyen, sin limitación, formulaciones purificadas que incluyen, entre otras, QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. QS21 se comercializa como STIMULOM™. En otros casos, las formulaciones de saponinas comprenden esteroides, colesteroides y formulaciones lipídicas tales como partículas de carácter único formadas por las combinaciones de saponinas y colesteroides denominadas complejos inmunoestimulantes (ISCOM, por sus siglas en inglés). En ciertos casos los ISCOM también incluyen un fosfolípido tal como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. Puede usarse cualquier saponina conocida en los ISCOM. En ciertos casos, el ISCOM comprende una o más de QuilA, QHA y QHC. En otros casos, los ISCOM están opcionalmente desprovistos de un detergente adicional.

Los virosomas y las partículas de tipo viral (VLP, por sus siglas en inglés) adecuados para el uso como coadyuvantes incluyen, sin limitación, una o más proteínas de un virus opcionalmente combinado o formulado con un fosfolípido. Dichos virosomas y VLP son generalmente no patógenos, no replicantes y, en general, no contienen

ningún genoma viral natural. En ciertos casos, las proteínas virales se producen en forma biotecnológica, mientras que en otras realizaciones, las proteínas virales son aisladas de virus enteros.

5 Las proteínas virales adecuadas para el uso en virosomas o VLP incluyen, sin limitación, proteínas derivadas del virus de la gripe (tales como HA o NA), del virus de la hepatitis B (tales como proteínas cápsidas o de núcleo), del virus de la hepatitis E, el virus del sarampión, virus Sindbis, rotavirus, virus de glosopeda, retrovirus, virus de Norwalk, virus de papiloma humano, HIV, fagos de ARN, fagos de Q β (tales como proteínas de cubierta), fagos de GA, fr-fagos, fagos AP205 y Ti (tales como retrotransposón Ty proteína p1).

10 Los derivados bacterianos o microbianos adecuados para el uso como coadyuvantes incluyen, sin limitación, derivados bacterianos o microbianos tales como derivados no tóxicos de lipopolisacárido (LPS) enterobacteriano, derivados de lípido A, oligonucleótidos inmunoestimulantes y toxinas ribosilantes de ADP y sus derivados detoxificados. Dichos derivados no tóxicos de LPS incluyen, sin limitación, monofosforilo lípido A (MPL) y MPL 3-O-deacilado (3dMPL). El 3dMPL es una mezcla de monofosforilo lípido A 3 de-O-acilado con 4; 5 ó 6 cadenas aciladas. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen mímicos de monofosforilo lípido A, tales como derivados de aminoalquil glucosaminida fosfato (por ejemplo, RC-529). Los derivados de lípido A incluyen, sin limitación, 15 derivados de lípido A de *Escherichia coli* (por ejemplo, OM-174).

20 Los oligonucleótidos inmunoestimulantes utilizados como coadyuvantes abarcan, sin limitación, secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia de dinucleótido que contiene una citosina no metilada ligada por medio de un enlace de fosfato a una guanosina). Dichas secuencias CpG pueden ser de hebra doble o de hebra simple. En ciertos casos, dichas secuencias de nucleótidos son ARN de doble hebra u oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o poli(dG). En otros casos, las CpG incluyen análogos/modificaciones de nucleótidos tales como modificaciones de fosforotioato.

25 En ciertos casos, la secuencia CpG está dirigida a TLR9, y en ciertos casos, el motivo es GTCGTT o TTCGTT. En ciertos casos, la secuencia CpG es específica para la inducción de una respuesta inmunitaria Th1 tal como, solo a modo de ejemplo, una CpG-A ODN, o en otras realizaciones, la secuencia CpG es más específica para la inducción de una respuesta de células B, tal como, solo a modo de ejemplo, una CpG-B ODN. En ciertas realizaciones, la CpG es una CpG-A ODN.

En ciertos casos, el oligonucleótido CpG está construido de modo que el extremo 5' es accesible para el reconocimiento de receptor. En otros casos, dos secuencias de oligonucleótidos CpG están opcionalmente ligadas en sus extremos 3' para formar "inmunómeros".

30 Un coadyuvante particularmente útil a base de oligonucleótidos inmunoestimulantes se conoce como IC-31™. En ciertos casos, un coadyuvante utilizado con las composiciones inmunógenas que se describen en la presente solicitud comprende una mezcla de (i) un oligonucleótido (tal como, solo a modo de ejemplo, entre 15-40 nucleótidos) que incluye por lo menos un (y preferentemente, múltiples) motivos Cpl (tales como, solo a modo de ejemplo, una citosina ligada a una inosina para formar un dinucleótido); y (ii) un polímero policatiónico, tal como, solo 35 a modo de ejemplo, un oligopéptido (tal como, solo a modo de ejemplo, entre 5-20 aminoácidos) que incluye por lo menos un (y preferentemente, múltiples) secuencias tripeptídicas Lys-Arg-Lys. En ciertos casos, el oligonucleótido es un desoxinucleótido que comprende secuencia 26-mer 5'-(IC)₁₃-3'. En otros casos, el polímero policatiónico es un péptido que comprende secuencia de aminoácidos 11-mer KLKLLLLLKLK.

40 En ciertos casos, las toxinas ribosilantes de ADP bacterianas y sus derivados detoxificados se usan como coadyuvantes en las composiciones inmunógenas que se describen en la presente solicitud. En ciertos casos, dichas proteínas derivan de *E. coli* (enterotoxina lábil al calor de *E. coli* "LT"), cólera ("CT"), o tos ferina ("PT"). En otros casos, la toxina o el toxoide es se presenta en la forma de una holotoxina, que comprende tanto la subunidad A como la B. En otros casos, la subunidad A contiene una mutación detoxificante, mientras que la subunidad B no está mutada. En otros casos, el coadyuvante es una mutante LT detoxificada tal como LT-K63, LT-R72 y LT-G192.

45 Los inmunomoduladores humanos adecuados para el uso como coadyuvantes abarcan, sin limitación, citoquinas, tales como, solo a modo de ejemplo, interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12), interferones (tales como, solo a modo de ejemplo, interferón- γ), factor estimulante de colonia de macrófagos y factor de necrosis tumoral.

50 Los bioadhesivos y mucoadhesivos utilizados como coadyuvantes en las composiciones inmunógenas que se describen en la presente solicitud incluyen, sin limitación, microesferas de ácido hialurónico esterificado, y derivados entrecruzados de ácido poli(acrílico), polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. En ciertos casos, se usan quitosano y sus derivados como coadyuvantes, en las composiciones de vacuna que se describen en la presente solicitud.

55 Las micropartículas adecuadas para el uso como coadyuvantes comprenden, sin limitación, micropartículas formadas a partir de materiales que son biodegradables y no tóxicos (por ejemplo, un poli(ácido .alfa.-hidroxi), un ácido polihidroxibutírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una policaprolactona, etc.), con poli(láctido-co-glicólido).

- 5 En ciertos casos, dichas micropartículas se tratan de manera de poseer una superficie cargada negativamente (por ejemplo, con SDS) o una superficie cargada positivamente (por ejemplo, con un detergente catiónico, tal como CTAB). Las micropartículas adecuadas para el uso como coadyuvantes tienen un diámetro de partícula de alrededor de 100 nm a alrededor de 150 μm de diámetro. En ciertos casos, el diámetro de partícula es de alrededor de 200 nm a alrededor de 30 μm , y en otras realizaciones, el diámetro de partícula es de aproximadamente 500 nm a 10 μm .
- 10 Las formulaciones de polioxietileno éter y polioxietileno éster adecuadas para el uso como coadyuvantes incluyen, sin limitación, surfactantes de polioxietileno sorbitano éster en combinación con un octoxinol, y surfactantes de polioxietileno alquil éteres o éster en combinación con por lo menos un surfactante no iónico adicional, tal como un octoxinol. En ciertos casos, los polioxietileno éteres se seleccionan de polioxietileno-9-lauril éter (lauret 9), polioxietileno-9-esteiril éter, polioxietileno-8-esteiril éter, polioxietileno-4-lauril éter, polioxietileno-35-lauril éter y polioxietileno-23-lauril éter.
- 15 Los péptidos de muramilo adecuados para el uso como coadyuvantes incluyen, sin limitación, N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP) y N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-s-n-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina (MTP-PE).
- 15 En ciertas realizaciones, se incluyen uno o más compuestos de la Fórmula (I) utilizados como potenciador inmunitario, en las composiciones que tienen combinaciones de uno o más de los coadyuvantes identificados con anterioridad. Dichas combinaciones abarcan, sin limitación:
- (1) una saponina y una emulsión de aceite en agua;
- (2) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL);
- 20 (3) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) + un colesterol;
- (4) una saponina (por ejemplo, QS21) + 3dMPL + IL-12 (que opcionalmente incluye un esteroil);
- (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsión de aceite en agua;
- (6) SAF, que contiene 10% de escualano, 0,4% de Tween 80.TM., 5% de polímero de bloques plurónico L121 y thr-MDP, microfluidizado en una emulsión submicrónica o sometido a torbellino para generar una emulsión de tamaño de partícula mayor;
- 25 (7) un sistema coadyuvante RIBI™ (RAS), (Ribi Immunochem) que contiene 2% de escualano, 0,2% de Tween 80, y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforilípido A (MPL), trehalosa dimicolato (TDM) y esqueleto de la pared celular (CWS), preferentemente, MPL + CWS (Detox.TM.); y
- (8) una o más sales minerales (tales como sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (tal como 3dMPL).
- 30 En otros casos, las combinaciones coadyuvantes utilizadas en las combinaciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen combinaciones de coadyuvantes Th1 y Th2 tales como, solo a modo de ejemplo, CpG y alumbre o resiquimod y alumbre.
- 35 En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que se proveen en la presente solicitud producen tanto una respuesta inmunitaria celular como una respuesta inmunitaria humoral. En otros casos, la respuesta inmunitaria induce anticuerpos de larga duración (por ejemplo, neutralizantes) y una inmunidad celular que responde rápidamente con la exposición al agente infeccioso.
- 40 En general, se consideran necesarios dos tipos de células T, las células CD4 y CD8, para iniciar o mejorar la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Las células T CD8 pueden expresar un correceptor CD8 y, comúnmente, se denominan linfocitos T citotóxicos (CTL). Las células T CD8 pueden reconocer antígenos exhibidos en moléculas MHC Clase I, o interactuar con ellos.
- 45 Las células T CD4 expresan un correceptor CD4, y comúnmente, se denominan células cooperadoras T. Las células T CD4 pueden reconocer péptidos antígenos ligados a moléculas MHC clase II. Con la interacción con una molécula MHC clase II, las células CD4 pueden secretar factores tales como citoquinas. Estas citoquinas secretadas pueden activar células B, células T citotóxicas, macrófagos y otras células que participan en una respuesta inmunitaria. Las células T cooperadoras o las célula CD4+ además pueden dividirse en dos subclases funcionalmente distintas: el fenotipo TH1 y el fenotipo TH2 que difieren en su función efectora y de citoquina.
- 50 Las células activadas TH1 mejoran la inmunidad celular (lo que incluye un incremento en la producción de CTL específico de antígeno), y por lo tanto, son de particular valor en la respuesta a infecciones intracelulares. Las células TH1 activadas pueden secretar uno o más de IL-2, IFN- γ y TNF- β . Una respuesta inmunitaria de TH1 puede lograr reacciones inflamatorias locales mediante la activación de macrófagos, linfocitos citolíticos naturales y

células T citotóxicas CD8 (CTL). Una respuesta inmunitaria TH1 además puede actuar para expandir la respuesta inmunitaria mediante la estimulación del crecimiento de células B y T con IL-12. Las células B estimuladas por TH1 pueden secretar IgG2a.

5 Las células TH2 activadas mejoran la producción de anticuerpos, y por lo tanto, son de valor en la respuesta a las infecciones extracelulares. Las células TH2 activadas pueden secretar uno o más de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Una respuesta inmunitaria TH2 puede lograr la producción de IgG1, IgE, IgA y células B de memoria para la futura protección.

Una respuesta inmunitaria mejorada puede incluir una o más de una respuesta inmunitaria TH1 mejorada y una respuesta inmunitaria TH2 mejorada.

10 Una respuesta inmunitaria TH1 puede incluir uno o más de un incremento en CTL, un incremento en una o más de las citoquinas asociadas con una respuesta inmunitaria TH1 (tal como IL-2, IFN- γ y TNF- β), un incremento en los macrófagos activados, un incremento en la actividad de NK, o un incremento en la producción de IgG2a. Preferentemente, la mejor respuesta inmunitaria TH1 incluirá un incremento en la producción de IgG2a.

15 Los coadyuvantes de TH1 pueden usarse para producir una respuesta inmunitaria TH1. Un coadyuvante de TH1, en general, producirá mayores niveles de producción de IgG2a en relación con la inmunización del antígeno sin coadyuvante. Los coadyuvantes de TH1 adecuados para el uso en las composiciones inmunógenas que se proporcionan en la presente solicitud incluyen, sin limitación, formulaciones de saponinas, virosomas y partículas de tipo viral, derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), oligonucleótidos inmunoestimulantes. En ciertos casos, los oligonucleótidos inmunoestimulantes utilizados como coadyuvantes de TH1 en las composiciones
20 inmunógenas que se proveen en esta solicitud contienen un motivo CpG.

Una respuesta inmunitaria TH2 puede incluir uno o más de un incremento en una o más de las citoquinas asociadas con una respuesta inmunitaria TH2 (por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), o un incremento en la producción de IgG1, IgE, IgA y células B de memoria. Preferentemente, la respuesta inmunitaria TH2 incluirá un incremento en la producción de IgG1.

25 Los coadyuvantes de TH2 pueden usarse con el fin de producir una respuesta inmunitaria TH2. Un coadyuvante de TH2, en general, producirá mayores niveles de producción de IgG1, en relación con la inmunización del antígeno sin coadyuvante. Los coadyuvantes de TH2 adecuados para el uso en composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen, sin limitación, composiciones que contienen minerales, emulsiones oleosas y toxinas ribosilantes de ADP y sus derivados detoxificados. En ciertos casos, las composiciones que contienen minerales
30 utilizadas como coadyuvantes de TH2 en las composiciones inmunógenas que se proveen en esta solicitud son sales de aluminio.

35 En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que se proporcionan en la presente solicitud incluyen un coadyuvante de TH1 y un coadyuvante de TH2. En otros casos, dichas composiciones producen una respuesta TH1 mejorada y una respuesta TH2 mejorada, por ejemplo, un incremento en la producción tanto de IgG1 como de IgG2 en relación con la inmunización sin un coadyuvante. Aun en otros casos, dichas composiciones que comprenden una combinación de un coadyuvante de TH1 y un coadyuvante de TH2 producen una mejor respuesta inmunitaria TH1 y/o una mejor respuesta inmunitaria TH2, en relación con la inmunización con un solo coadyuvante (es decir, en relación con la inmunización con un coadyuvante de TH1 solo, o la inmunización con un coadyuvante de TH2 solo).

40 En ciertos casos, la respuesta inmunitaria es una de una respuesta inmunitaria TH1 y una respuesta inmunitaria TH2, o ambas. En otros casos, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de una respuesta TH1 mejorada y una respuesta TH2 mejorada.

45 En ciertos casos, la respuesta inmunitaria mejorada es una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica y una respuesta inmunitaria mucosal. En otros casos, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de una mejor respuesta inmunitaria sistémica y una mejor respuesta inmunitaria mucosal. En ciertos casos, la respuesta inmunitaria mucosal es una respuesta inmunitaria TH2. En ciertos casos, la respuesta inmunitaria mucosal incluye un incremento en la producción de IgA.

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud se usan como vacunas, donde dichas composiciones incluyen una cantidad inmunológicamente eficaz de uno o más antígenos.

50 Los antígenos para el uso con las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen, sin limitación, uno o más de los siguientes antígenos expuestos a continuación, o antígenos derivados de uno o más de los patógenos expuestos a continuación.

Antígenos bacterianos.

- Los antígenos bacterianos adecuados para el uso como composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen, sin limitación, proteínas, polisacáridos, lipopolisacáridos y vesículas de membranas externas aisladas, purificadas o derivadas de una bacteria. En ciertos casos, los antígenos bacterianos incluyen lisados bacterianos y formulaciones de bacterias inactivas. En ciertos casos, los antígenos bacterianos se producen mediante la expresión recombinada. En ciertos casos, los antígenos bacterianos incluyen epítopos expuestos sobre la superficie de las bacterias durante por lo menos una etapa de su ciclo de vida. Los antígenos bacterianos, preferentemente, se conservan a través de múltiples serotipos. En ciertos casos, los antígenos bacterianos incluyen antígenos derivados de una o más de las bacterias expuestas a continuación, al igual que los ejemplos de antígenos específicos identificados debajo.
- 5
- 10 *Neisseria meningitidis*: los antígenos de Meningitis incluyen, sin limitación, proteínas sacáridos (que incluyen un polisacárido, oligosacárido, lipooligosacárido o lipopolisacárido), o vesículas de membranas externas purificadas o derivadas de serogrupo de *N. meningitidis* tales como A, C, W135, Y, X y/o B. En ciertas realizaciones, los antígenos de proteínas de meningitis pueden seleccionarse de adhesiones, autotransportadores, toxinas, proteínas de adquisición de Fe y proteínas asociadas con membranas (preferentemente, proteína de membrana externa integral).
- 15
- Streptococcus pneumoniae*: los antígenos de *Streptococcus pneumoniae* incluyen, sin limitación, un sacárido (que comprende un polisacárido o un oligosacárido) y/o proteína de *Streptococcus pneumoniae*. El sacárido puede ser un polisacárido que tiene un tamaño que surge durante la purificación del sacárido de las bacterias, o puede ser un oligosacárido logrado mediante la fragmentación de dicho polisacárido. En el producto 7-valente PREVNAR™, por ejemplo, 6 de los sacáridos se presentan como polisacáridos intactos, mientras que uno (el serotipo 18C) se presenta como un oligosacárido. En ciertos casos, los antígenos de sacáridos se seleccionan de uno o más de los siguientes serotipos pneumocócicos: 1; 2; 3; 4; 5; 6A; 6B; 7F; 8; 9N; 9V; 10A; 11A; 12F; 14; 15B; 17F; 18C, 19A; 19F; 20; 22F; 23F; y/o 33F. Una composición inmunógena puede incluir múltiples serotipos, por ejemplo, 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23 o más serotipos. Se conocen ya en el arte las combinaciones de conjugados 7-valentes; 9-valentes; 10-valentes; 11-valentes y 13-valentes, al igual que una combinación no conjugada 23-valente. Por ejemplo, una combinación 10-valente puede incluir sacárido de los serotipos 1; 4; 5; 6B; 7F; 9V; 14; 18C; 19F y 23F. Una combinación 11-valente puede incluir además sacárido del serotipo 3. Una combinación 12-valente puede añadir a la mezcla 10-valente: los serotipos 6A y 19A; 6A y 22F; 19A y 22F; 6A y 15B; 19A y 15B; r 22F y 15B. Una combinación 13-valente puede agregar a la mezcla 11-valente: los serotipos 19A y 22F; 8 y 12F; 8 y 15B; 8 y 19A; 8 y 22F; 12F y 15B; 12F y 19A; 12F y 22F; 15B y 19A; 15B y 22F. etc. En ciertos casos, los antígenos de proteínas pueden seleccionarse de una proteína identificada en los documentos WO 98/18931; WO 98/18930; Patente de los Estados Unidos Nro. 6.699.703; Patente de los Estados Unidos Nro. 6.800.744; WO 97/43303; WO 97/37026; WO 02/079241; WO 02/34773; WO 00/06738; WO 00/58475; WO 2003/082183; WO 00/37105; WO 02/22167; WO 02/22168; WO 2003/104272; WO 02/08426; WO 01/12219; WO 99/53940; WO 01/81380; WO 2004/092209; WO 00/76540; WO 2007/116322; las referencias de LeMieux et al.: Infect. Imm. (2006) 74: 2453–2456; Hosquins et al., J. Bacteriol. (2001) 183: 5709–5717; Adamou et al.: Infect. Immun. (2001) 69 (2): 949–958, Briles et al.: J. Infect. Dis. (2000) 182: 1694–1701; Talkington et al.: Microb. Pathog. (1996) 21 (1): 17–22, Bethe et al.: FEMS Microbiol. Lett. (2001) 205 (1): 99–104; Brown et al.: Infect. Immun. (2001) 69: 6702–6706; Whalen et al.: FEMS Immunol. Med. Microbiol. (2005) 43: 73–80; Jomaa et al.: Vaccine (2006) 24 (24): 5133–5139. En otros casos, las proteínas de *Streptococcus pneumoniae* pueden seleccionarse de la familia de polihistidina Triad (PhtX), la familia de proteínas de unión de colina (CbpX), truncados de CbpX, la familia LytX, truncados de LytX, proteínas quiméricas de truncado CbpX–truncado LytX, pneumolisina (Ply), PspA, PsaA, Spl28, SplOI, Spl30, Spl25, Spl33, subunidades pilosas pneumocócicas.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- Streptococcus pyogenes* (Group A *Streptococcus*): Los antígenos de *Streptococcus* Grupo A incluyen, sin limitación, una proteína identificada en el documento WO 02/34771 o WO 2005/032582 (que incluye GAS 40), fusiones de fragmentos de proteínas GAS M (que incluyen aquellas descritas en el documento WO 02/094851, y en la referencia de Dale: Vaccine (1999) 17: 193–200, y Dale: Vaccine 14 (10): 944–948), proteína de unión de fibronectina (Sfb1), proteína hemoasociada estreptocócica (Shp) y estreptolisina S (SagA).
- 45
- Moraxella catarrhalis*: Los antígenos de *Moraxella* incluyen, sin limitación, antígenos identificados en los documentos WO 02/18595 y WO 99/58562, antígenos de proteínas de membranas externas (HMW–OMP), antígeno C y LPS.
- 50
- Bordetella pertussis*. Los antígenos de la tos ferina incluyen, sin limitación, holotoxina de tos ferina (PT) y hemaglutinina filamentososa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente, además, en combinación con pertactina y/o aglutinógenos 2 y 3.
- Burkholderia*. Los antígenos de *Burkholderia* incluyen, sin limitación, *Burkholderia malei*, *Burkholderia pseudomalei* y *Burkholderia cepacia*.
- 55
- Staphylococcus aureus*. Los antígenos de *Staph aureus* incluyen, sin limitación, polisacárido y/o proteína de *S. aureus*. Los polisacáridos de *S. aureus* incluyen, sin limitación, polisacáridos capsulares de tipo 5 y tipo 8 (CP5 y CP8), opcionalmente conjugados con exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* recombinada no tóxica, tal como StaphVAX™, polisacáridos tipo 336 (336PS), adhesiones intracelulares de polisacáridos (PIA, por sus siglas en

- inglés, también conocidas como PNAG). Las proteínas de *S. aureus* incluyen, sin limitación, antígenos derivados de proteínas de superficie, invasinas (leucocidina, quinasas, hialuronidasa), factores de superficie que inhiben el rodeo fagocítico (cápsula, Proteína A), carotenoides, producción de catalasa, Proteína A, coagulasa, factor de coagulación, y/o toxinas que dañan la membrana (opcionalmente detoxificadas) que lisan membranas celulares eucariotas (hemolisinas, leucotoxina, leucocidina). En ciertos casos, los antígenos de *S. aureus* pueden seleccionarse de una proteína identificada en los documentos WO 02/094868, WO 2008/019162, WO 02/059148, WO 02/102829, WO 03/011899, WO 2005/079315, WO 02/077183, WO 99/27109, WO 01/70955, WO 00/12689, WO 00/12131, WO 2006/032475, WO 2006/032472, WO 2006/032500, WO 2007/113222, WO 2007/113223, WO 2007/113224. En otros casos, los antígenos de *S. aureus* pueden seleccionarse de lsdA, lsdB, lsdC, sdrC, sdrD, sdrE, clfA, clfB, sasF, sasD, sasH (AdsA), Spa, EsaC, EsxA, EsxB, Emp, HlaH35L, CP5, CP8, PNAG, 336PS.
- 5
- 10 *Staphylococcus epidermidis*. Los antígenos de *S. epidermidis* incluyen, sin limitación, antígeno asociado a ceno (SAA, por sus siglas en inglés).
- Clostridium tetani* (tétano). Los antígenos del tétano incluyen, sin limitación, toxoide de tétanos (TT). En ciertos casos, dichos antígenos se usan como una proteína portadora en conjunto con las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud, o conjugadas con dichas composiciones.
- 15
- Clostridium perfringens*. Los antígenos incluyen, sin limitación, toxina Epsilon de *Clostridium perfringens*.
- Clostridium botulinum* (botulismo). Los antígenos del botulismo incluyen, sin limitación, aquellos derivados de *C. botulinum*.
- Corynebacterium diphtheriae* (difteria). Los antígenos de la difteria incluyen, sin limitación, toxina de difteria, preferentemente, detoxificada, tal como CRM₁₉₇. Los antígenos adicionales capaces de modular o inhibir la ribosilación de ADP o de asociarse a dicha ribosilación se contemplan para la combinación, coadministración o conjugación con las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud. En ciertos casos, los toxoides de difteria se usan como proteínas portadoras.
- 20
- Haemophilus influenzae B* (Hib). Los antígenos de Hib incluyen, sin limitación, un antígeno de sacárido de Hib.
- 25 *Pseudomonas aeruginosa*. Los antígenos de *Pseudomonas* incluyen, sin limitación, endotoxina A, proteína Wzz, LPS de *P. aeruginosa*, LPS aislado de PAO1 (setotipo O5), y/o proteínas de membrana externa, que incluyen proteínas de membrana externa F (OprF).
- Legionella pneumophila*. Los antígenos bacterianos derivados de *Legionella pneumophila*.
- Coxiella burnetii*. Los antígenos bacterianos derivados de *Coxiella burnetii*.
- 30 *Brucella*. Los antígenos bacterianos derivados de *Brucella*, que incluyen, sin limitación, *B. abortus*, *B. canis*, *B. melitensis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. suis* y *B. pinnipediae*.
- Francisella*. Los antígenos bacterianos derivados de *Francisella*, que incluyen, sin limitación, *F. novicida*, *F. philomiragia* y *F. tularensis*.
- 35 *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* Grupo B). Los antígenos de *Streptococcus* Grupo B incluyen, sin limitación, una proteína o un antígeno de sacárido identificados en los documentos WO 02/34771, WO 03/093306, WO 04/041157, o WO 2005/002619 (que incluyen proteínas GBS 80, GBS 104, GBS 276 y GBS 322, y que incluyen antígenos de sacáridos derivados de los serotipos Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII y VIII).
- Neisseria gonorrhoeae*. Los antígenos de gonorrea incluyen, sin limitación, proteína Por (o porina), tal como PorB (ver la referencia de Zhu et al.: Vaccine (2004) 22: 660–669), una proteína de unión de transferencia, tal como TbpA y TbpB (ver la referencia de Price et al.: Infection and Immunity (2004) 71 (1): 277–283), una proteína de opacidad (tal como Opa), una proteína de modificación de reducción (Rmp, por sus siglas en inglés), y preparaciones de vesícula de membrana externa (OMV) (ver la referencia de Plante et al.: J. Infectious Disease (2000) 182: 848–855); ver además, por ejemplo, los documentos WO 99/24578, WO 99/36544, WO 99/57280, WO 02/079243).
- 40
- Chlamydia trachomatis*. Los antígenos de *Chlamydia trachomatis* incluyen, sin limitación, antígenos derivados de los serotipos A, B, Ba y C (agentes de tracoma, una causa de ceguera), serotipos L₁, L₂ y L₃ (asociados con linfogranuloma venéreo), y serotipos, D–K. En ciertas realizaciones, los antígenos de tracoma de clamidia incluyen, sin limitación, un antígeno identificado en los documentos WO 00/37494, WO 03/049762, WO 03/068811, o WO 05/002619, que incluye PepA (CT045), LcrE (CT089), ArtJ (CT381), DnaK (CT396), CT398, de tipo OmpH (CT242), L7/L12 (CT316), OmcA (CT444), AtosS (CT467), CT547, Eno (CT587), HrtA (CT823) y MurG (CT761).
- 45
- 50 *Treponema pallidum* (sífilis). Los antígenos de sífilis incluyen, sin limitación, el antígeno TmpA.

Haemophilus ducreyi (que causa chancro blando). Los antígenos de Ducreyi incluyen, sin limitación, proteína de membrana externa (DsrA).

Enterococcus faecalis o *Enterococcus faecium*. Los antígenos incluyen, sin limitación, una repetición de trisacárido u otros antígenos derivados de *Enterococcus*.

- 5 *Helicobacter pilory*. Los antígenos de H pilory incluyen, sin limitación, Cag, Vac, Nap, HopX, HopY y antígeno de ureasa.

Staphylococcus saprophyticus. Los antígenos incluyen, sin limitación, la hemaglutinina de 160 kDa del antígeno de *S. saprophyticus*.

Yersinia enterocolitica. Los antígenos incluyen, sin limitación, LPS.

- 10 *E. coli*. Los antígenos de *E. coli* pueden derivar de *E. coli* enterotoxigénico (ETEC), *E. coli* enteroagregado (EAggEC), *E. coli* difusamente adherente (DAEC), *E. coli* enteropatógeno (EPEC), *E. coli* patógeno extraintestinal (ExPEC) y *E. coli* enterohemorrágico (EHEC). Los antígenos de ExPEC incluyen, sin limitación, factor de colonización accesoria (orf3526), orf353, proteína de dominio de tipo Ig bacteriano (grupo 1) (orf405), orf1364, transportador de afluencia de lipoproteína-factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597), proteína fimbrial (orf3613), upec-948, upec-1232, precursor de cadena A de la proteína fimbrial de tipo 1 (upec-1875), homólogo de yap H (upec-2820) y hemolisina A (recp-3768).

- 20 *Bacillus anthracis* (ántrax). Los antígenos de *B. anthracis* incluyen, sin limitación, componentes A (factor letal (LF, por sus siglas en inglés) y factor de edema (EF, por sus siglas en inglés)), donde ambos pueden compartir un componente B común conocido como antígeno protector (PA, por sus siglas en inglés). En ciertos casos, los antígenos de *B. anthracis* son opcionalmente detoxificados.

Yersinia pestis (plaga). Los antígenos de plaga incluyen, sin limitación, antígeno capsular F1, LPS, antígeno V de *Yersinia pestis*.

- 25 *Mycobacterium tuberculosis*. Los antígenos de tuberculosis incluyen, sin limitación, lipoproteínas, LPS, antígenos de BCG (bacilo de Calmette y Guérin), una proteína de fusión del antígeno 85B (Ag85B), ESAT-6 opcionalmente formulado en vesículas lípidas catiónicas, antígenos asociados con isocitrato dehidrogenasa de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) y antígenos MPT51.

Rickettsia. Los antígenos incluyen, sin limitación, proteínas de membrana externa, que incluyen la proteína de membrana externa A y B (OmpB), LPS y antígeno de proteína de superficie (SPA, por sus siglas en inglés).

- 30 *Listeria monocytogenes*. Los antígenos incluyen, sin limitación, aquellos derivados de *Listeria monocytogenes*.

Chlamydia pneumoniae. Los antígenos incluyen, sin limitación, aquellos identificados en el documento WO 02/02606.

- 35 *Vibrio cholerae*. Los antígenos incluyen, sin limitación, antígenos de proteinasa, LPS, en particular, lipopolisacáridos de *Vibrio cholerae* II, polisacáridos específicos de O O1 Inaba, *V. cholera* O139, antígenos de vacuna IEM108 y toxina *Zonula occludens* (Zot).

Salmonella typhi (fiebre tifoidea). Los antígenos incluyen, sin limitación, polisacáridos capsulares, preferentemente, conjugados (Vi, es decir, vax-TyVi).

- 40 *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme). Los antígenos incluyen, sin limitación, lipoproteínas (tales como OspA, OspB, Osp C y Osp D), otras proteínas de superficie tales como proteínas relacionadas con OspE (Erps), proteínas de unión de decorina (tales como DbpA) y proteínas antigénicamente variables VI, tales como antígenos asociados con P39 y P13 (una proteína de membrana integral), proteína de variación antigénica VI sE.

Porphyromonas gingivalis. Los antígenos incluyen, sin limitación, proteína de membrana externa de *P. gingivalis* (OMP).

- 45 *Klebsiella*. Los antígenos incluyen, sin limitación, una OMP, que incluye OMP A, o un polisacárido opcionalmente conjugado con toxoide de tétano.

Otros antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen, sin limitación, antígenos capsulares, antígenos de polisacáridos o antígenos de proteínas de cualquiera de los anteriores. Otros antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen, sin limitación, una preparación de vesículas de membrana externa (OMV, por sus siglas

en inglés). Asimismo, otros antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen, sin limitación, versiones vivas, atenuadas o purificadas de cualquiera de las bacterias mencionadas con anterioridad. En ciertos casos, los antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas que se proveen en la presente solicitud derivan de bacterias Gram negativas, mientras que en otros casos, derivan de bacterias Gram positivas. En ciertos casos, los antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas que se proveen en la presente solicitud derivan de bacterias aeróbicas, mientras que en otros casos, derivan de bacterias anaeróbicas.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los sacáridos derivados de bacterias (polisacáridos, LPS, LOS u oligosacáridos) se conjuga con otro agente o antígeno, tal como una proteína portadora (por ejemplo, CRM₁₉₇). En ciertas realizaciones, dichas conjugaciones son conjugaciones directas efectuadas mediante la aminación reductora de unidades estructurales carbonilo en el sacárido a grupos amino en la proteína. En otras realizaciones, los sacáridos se conjugan a través de un conector, tal como con succinamida u otras uniones proporcionadas en las referencias tituladas *Bioconjugate Techniques*, 1996, y *CRC, Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking*, 1993.

En ciertos casos útiles para el tratamiento o la prevención de la infección de *Neisseria* y enfermedades y trastornos relacionados, las proteínas recombinadas de *N. meningitidis* para el uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en esta solicitud pueden hallarse en los documentos WO 99/24578, WO 99/36544, WO 99/57280, WO 00/22430, WO 96/29412, WO 01/64920, WO 03/020756, WO 2004/048404 y WO 2004/032958. Dichos antígenos pueden usarse solos o en combinaciones. Cuando se combinan múltiples proteínas purificadas, entonces es útil el uso de una mezcla de 10 o menos (por ejemplo, 9; 8; 7; 6; 5; 4; 3; 2) antígenos purificados.

Una combinación particularmente útil de antígenos para el uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud se revela en la referencia de Giuliani *et al.* (2006): *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (29): 10834–9 y en el documento WO 2004/032958, y por lo tanto, una composición inmunógena puede incluir 1; 2; 3; 4; ó 5 de: (1) una proteína 'NadA' (aka GNA1994 y NMB1994); (2) una proteína 'fHBP' (aka '741', LP2086, GNA1870 y NMB1870); (3) una proteína '936' (aka GNA2091 y NMB2091); (4) una proteína '953' (aka GNA1030 y NMB1030); y (5) una proteína '287' (aka GNA2132 y NMB2132). Otras combinaciones de antígenos posibles pueden comprender una proteína de unión de transferrina (por ejemplo, TbpA y TbpB) y un antígeno Hsf. Otros antígenos purificados posibles para el uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen proteínas que comprenden una de las siguientes secuencias de aminoácidos: SEC. ID. NRO.: 650 de WO 99/24578; SEC. ID. NRO.: 878 de WO 99/24578; SEC. ID. NRO.: 884 de WO 99/24578; SEC. ID. NRO.: 4 de WO 99/36544; SEC. ID. NRO.: 598 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 818 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 864 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 866 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 1196 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 1272 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 1274 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 1640 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 1788 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2288 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2466 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2554 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2576 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2606 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2608 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2616 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2668 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2780 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2932 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2958 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2970 de WO 99/57280; SEC. ID. NRO.: 2988 de WO 99/57280 (cada una de las secuencias de aminoácidos precedentes se incorpora en la presente solicitud a modo de referencia del documento citado), o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que: (a) tiene 50% o más de identidad (por ejemplo, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más) con respecto a dichas secuencias; y/o (b) comprende un fragmento de por lo menos n aminoácidos consecutivos de dichas secuencias, donde n es 7 o más (por ejemplo, 8; 10; 12; 14; 16; 18; 20; 25; 30; 35; 40; 50; 60; 70; 80; 90; 100; 150; 200; 250 o más). Los fragmentos preferidos para (b) comprenden un epítipo de la secuencia pertinente. Pueden incluirse más de uno (por ejemplo, 2; 3; 4; 5; 6) de estos polipéptidos en las composiciones inmunógenas.

El antígeno fHBP se encuentra en tres variantes distintas (WO 2004/048404). Una vacuna de serogrupo de *N. meningitidis* sobre la base de las composiciones inmunógenas reveladas en la presente solicitud, que utiliza uno de los compuestos revelados en esta solicitud, puede incluir una sola variante fHBP, si bien será útil incluir una fHBP de cada una de dos variantes, o de las tres variantes. En consecuencia, la composición inmunógena puede incluir una combinación de dos o tres fHBP purificados diferentes, seleccionados de: (a) una primera proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos un % a de identidad de secuencia con respecto a SEC. ID. NRO.: 1, o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de por lo menos x aminoácidos contiguos de SEC. ID. NRO.: 1; (b) una segunda proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos un % b de identidad de secuencia con respecto a SEC. ID. NRO.: 2 o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de por lo menos y aminoácidos contiguos de SEC. ID. NRO.: 2; y/o (c) una tercera proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos un % c de identidad de secuencia con respecto a SEC. ID. NRO.: 3 o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de por lo menos z aminoácidos contiguos de SEC. ID. NRO.: 3.

SEQ ID NO: 1

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNT
GKLKNDKVSRLFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFAQTEQIQDSEHSGKMQAK
RQFRIGDIAGEHTSFDKLPPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYTIDFAAKQNGKIEHLKSP
ELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIR
HIGLAAKQ

SEQ ID NO: 2

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTG
KLKNDKVSRLFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSF
LVSGLGGEHTAFNQLPDGKAIEYHGKAFSSDDAGGKLTYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQ
NVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEI
GIAGKQ

5 SEQ ID NO: 3

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSIPQNGTLTSLAQGAEKTFKAGDKDNSLN
TGKLKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQ
RSFLVSGLGGEHTAFNQLPGGKAIEYHGKAFSSDDPNGRLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTL
EQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVH
EIGIAGKQ.

El valor de a es de por lo menos 85, por ejemplo, 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 99,5; o más.
El valor de b es de por lo menos 85, por ejemplo, 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 99,5; o más.
El valor de c es de por lo menos 85, por ejemplo, 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 99,5; o más.
10 Los valores de a; b y c no están intrínsecamente relacionados entre sí.

El valor de x es por lo menos 7, por ejemplo, 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26;
27; 28; 29; 30; 35; 40; 45; 50; 60; 70; 80; 90; 100; 120; 140; 160; 180; 200; 225; 250. El valor de y es por lo menos 7,
por ejemplo, 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 35; 40; 45; 50; 60;
70; 80; 90; 100; 120; 140; 160; 180; 200; 225; 250. El valor de z es por lo menos 7, por ejemplo, 8; 9; 10; 11; 12; 13;
14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 35; 40; 45; 50; 60; 70; 80; 90; 100; 120; 140; 160;
180; 200; 225; 250. Los valores de x; y y z no están intrínsecamente relacionados entre sí.
15

En algunos casos, las composiciones inmunógenas que se revelan en la presente solicitud incluirán proteínas fHBP
lipidadas, por ejemplo, en una cisteína N-terminal. En otros casos, estas proteínas no serán lipidadas.

Una composición inmunógena útil como se revela en la presente solicitud incluye proteínas purificadas y comprende
20 una mezcla de: (i) un primer polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC. ID. NRO.: 4; (ii) un segundo
polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC. ID. NRO.: 5; y (iii) un tercer polipéptido que tiene la
secuencia de aminoácidos de SEC. ID. NRO.: 6. Ver la referencia de Giuliani *et al.* (2006): *Proc. Natl. Acad. Sci. U.*
S. A. 103 (29): 10834-9 y el documento WO 2004/032958. Una composición inmunógena útil como se revela en la
presente solicitud incluye proteínas purificadas y comprende una mezcla de: (i) un primer polipéptido que tiene por lo
25 menos un % a de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEC. ID. NRO.: 4; (ii) un
segundo polipéptido que tiene por lo menos un % b de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de
aminoácidos de SEC. ID. NRO.: 5; y (iii) un tercer polipéptido que tiene por lo menos un % a de identidad de
secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEC. ID. NRO.: 6.

SEQ ID NO: 4

MASPDVKSADTLKPAAPVVSEKETEAKEDAPQAGSQGGGAPSAQGGQDMAAVSEENT
GNGGAAATDKPKNEDEGAQNMPQNAADTDSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGES
EQPANQPDMANTADGMQGGDDPSAGGENAGNTAAQGTNQAENNQTAGSQNPASSTNPSA
TNSGGDFGRNTVGNSSVIDGPSQNTLTHCKGDSCSGNNFLDEEVQLKSEFEKLSADKIS
NYKKDGGKNDGKNDKFVGLVADSVQMKGINQYIIFYKPKPTSFARFRRSARSRRSLPAEMP
LIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHSGNIFAPEGNYRYLTYGAEKLPGGSYALRVQGEPSKGE
MLAGTAVYNGEVLHFHTENGRPSRGRFAAKVDFGSKSVDDGIDSGDGLHMGTKQFKFA
AIDGNGFKGTWTENGGDVSGKFYGPAGEEVAGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQDG
SGGGGATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAKRDGKIDITIPVANL
QSGSQHFTHLKSADIFDAAQYDIRFVSTKFNFNKGLVSVDDGNLTMHGKTAPVKLKAE
KFNCYQSPMAKTEVCGGDFSTTIDRTKWGVDYLVNVGMTKSVRIDIQIEAAKQ

SEQ ID NO: 5

MVSAVIGSAAVGAKSAVDRRTGAQTDDNVMALRIETTARSYLQNNQTKGYTPQISVV
GYNRHLGQVATEGEKQFVGGIARSEQAAEGVYNYITVASLPRTAGDIAGDTWNTSK
VRATLLGISPATQARVKIVTYGNVYVMGILTPEEQAQITQKVSTTVGVQKVITLYQNYV
QRGSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTY
GNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFAQTEQIQDSE
HSGKMKVAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLPGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAKQG
NGKIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQEVAGS
AEVKTVNGIRHIGLAAKQ

5 SEQ ID NO: 6

ATNDDDVKKAATVAIAAAYNNGQEINGFKAGETIYDIDEDGTITKKDATAADVEADDFK
GLGLKKVVTNLTKTVNENKQNVDAKVKAAESEIEKLTTKLADTDAALADTDAALDATT
NALNKLGENITTFAEETKTNIVKIDEKLEAVADTVDKHAEAFNDIADSLDETNTKADEAV
KTANEAKQTAETKQNVDAKVKAAETAAGKAEAAAGTANTAADKAEAVA AKVTDIKA
DIATNKDNIAKKANSAADVYTREESDSKFVRIDGLNATTEKLDTRLASAEKSIADHDTRLN
GLDKTVSDLRKETRQGLAEQAALSGLFQPYNVG.

Antígenos de vesículas bacterianas.

10 Las composiciones inmunógenas que se revelan en la presente solicitud pueden comprender vesículas de membranas externas. Dichas vesículas de membranas externas pueden obtenerse a partir de una amplia gama de bacterias patógenas y utilizarse como componentes antigénicos de las composiciones inmunógenas que se revelan en esta solicitud. Las vesículas para el uso como componentes antigénicos de dichas composiciones inmunógenas incluyen cualquier vesícula proteoliposómica obtenida mediante la interrupción de una membrana externa

bacteriana, para formar, a partir de allí, vesículas que incluyen componentes proteicos de la membrana externa. En consecuencia, el término abarca OMV (a veces, denominados "ampollas"), microvesículas (MV, ver, por ejemplo, el documento WO 02/09643) y 'OMV naturales' ('NOMV', ver, por ejemplo, la referencia de Katial *et al.* (2002): *Infect. Immun.* 70: 702–707). Las composiciones inmunógenas que se revelan en esta solicitud que comprenden vesículas de una o más bacterias patógenas pueden usarse en el tratamiento o la prevención de la infección por dichas bacterias patógenas y enfermedades y trastornos relacionados.

Las MV y NOMV son vesículas de membranas naturales que se forman de modo espontáneo durante el crecimiento bacteriano, y son liberadas en el medio de cultivo. Las MV pueden obtenerse mediante el cultivo de bacterias tales como *Neisseria* en medio de caldo de cultivo, la separación de las células enteras de las MV más pequeñas en el medio de caldo de cultivo (por ejemplo, por medio de la filtración o la centrifugación a baja velocidad, con el fin de miniesferizar solo las células y no las vesículas más pequeñas) y a continuación, la recolección de las MV del medio con reducción de las células (por ejemplo, mediante la filtración, la precipitación diferencial o la agregación de MV, la centrifugación a alta velocidad con el fin de miniesferizar las MV). Las cepas para el uso en la producción de MV, en general, pueden seleccionarse sobre la base de la cantidad de MV producida en el cultivo (ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Nro. 6.180.111 y el documento WO 01/34642 que describen *Neisseria* con alta producción de MV).

Las OMV se preparan de manera artificial a partir de bacterias, y pueden prepararse usando tratamiento de detergente (por ejemplo, con desoxicolato), o por medios no detergentes (ver, por ejemplo, el documento WO 04/019977). Los métodos para la obtención de preparaciones de OMV adecuadas son conocidos en el arte. Las técnicas para la formación de OMV incluyen el tratamiento de bacterias con un detergente salino de ácido biliar (por ejemplo, se prefieren sales de ácido litocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido ursocólico, etc., con desoxicolato sódico (documento EP 0011243 y referencia de Fredriksen *et al.* (1991): *NIPH Ann.* 14 (2): 67–80) para el tratamiento de *Neisseria*) a un pH suficientemente alto para no precipitar el detergente (ver, por ejemplo, el documento WO 01/91788). Otras técnicas pueden efectuarse esencialmente en ausencia de detergente (ver, por ejemplo, el documento WO 04/019977) usando técnicas tales como sonicación, homogenización, microfluidización, cavitación, choque osmótico, molienda, prensa francesa, combinación, etc. Los métodos que no usan detergente, o que emplean bajas cantidades de detergente, pueden retener antígenos útiles tales como NspA en OMV de *Neisseria*. Por lo tanto, un método puede emplear un regulador de extracción de OMV con aproximadamente 0,5% de desoxicolato o cantidad inferior, por ejemplo, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,1%, <0,05% o cero.

Un proceso útil para la preparación de OMV se describe en el documento WO 05/004908 y supone la ultrafiltración sobre OMV en bruto, en lugar de la centrifugación a alta velocidad. El proceso puede involucrar una etapa de ultracentrifugación luego de la etapa de ultrafiltración.

Las vesículas pueden prepararse a partir de cualquier cepa patógena tal como *Neisseria meningitidis* para el uso con la invención. Las vesículas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B pueden ser de cualquier serotipo (por ejemplo, 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16, etc.), cualquier serosubtipo y cualquier inmunotipo (por ejemplo, L1; L2; L3; L3,3,7; L10; etc.). Los meningococos pueden ser de cualquier linaje adecuado, por ejemplo, linajes hiperinvasivos e hipervirulentos, tales como cualquiera de los siguientes siete linajes hipervirulentos: subgrupo I; subgrupo III; subgrupo IV 1; complejo ET 5; complejo ET 37; racimo A4; linaje 3. Estos linajes se han definido por medio de la electroforesis enzimática multilocus (MLEE, por sus siglas en inglés), si bien se ha utilizado también la tipificación de secuencia multilocus (MLST, por sus siglas en inglés) con el fin de clasificar meningococos, por ejemplo, el complejo ET 37 es el complejo ST 11 por MLST; el complejo ET 5 es ST–32 (ET–5); el linaje 3 es ST 41/44, etc. Las vesículas pueden prepararse a partir de cepas que tienen uno de los siguientes subtipos: P1.2; P1.2,5; P1.4; P1.5; P1.5,2; P1.5,c; P1.5c,10; P1.7,16; P1.7,16b; P1.7h,4; P1.9; P1.15; P1.9,15; P1.12,13; P1.13; P1.14; P1.21,16; P1.22,14.

Las vesículas incluidas en las composiciones inmunógenas que se revelan en la presente solicitud pueden prepararse a partir de cepas patógenas naturales tales como cepas de *N. meningitidis* o de cepas mutantes. A modo de ejemplo, el documento WO 98/56901 revela preparaciones de vesículas obtenidas a partir de *N. meningitidis* con un gen *fur* modificado. El documento WO 02/09746 describe que la expresión de *nspA* debe ser regulada en forma ascendente con el noqueo (*knockout*: una mutante individual donde se ha reemplazado un solo gen funcional por una forma no funcional del gen) de *porA* y *cps* concomitante. Otras mutantes de noqueo de *N. meningitidis* para la producción de OMV se revelan en los documentos WO 02/0974, WO 02/062378 y WO 04/014417. El documento WO 06/081259 revela vesículas en las cuales *tHBP* está regulado en forma ascendente. Claassen *et al.* (1996) 14 (10): 1001–8 revelan la construcción de vesículas a partir de cepas modificadas de manera de expresar seis diferentes subtipos *PorA*. Pueden usarse además mutantes de *Neisseria* con bajos niveles de endotoxinas, logradas mediante el noqueo de enzimas involucradas en la biosíntesis de LPS (ver, por ejemplo, el documento WO 99/10497 y la referencia de Steeghs *et al.* (2001) i20: 6937–6945). Estas u otras mutantes pueden ser utilizadas con la invención.

Por lo tanto, las cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* incluidas en las composiciones inmunógenas reveladas en esta invención, en algunos casos, pueden expresar más de un subtipo *PorA*. Se han construido previamente cepas *PorA* seis valentes y nueve valentes. La cepa puede expresar 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8 ó 9 subtipos *PorA*: P1.7,16; P1.5–

1,2-2; P1.19,15-1; P1.5-2,10; P1.12 1,13; P1.7-2,4; P1.22,14; P1.7-1,1 y/o P1.18-1,3,6. En otros casos, una cepa puede haber sido regulada en forma descendente para la expresión de *PorA*, por ejemplo, donde la cantidad de *PorA* ha sido reducida por lo menos 20% (por ejemplo, >30%, >40%, >50%, >60%, >70%, >80%, >90%, >95%, etc.), o aun puede haber sido noqueada, en relación con los niveles naturales (por ejemplo, en relación con la cepa H44/76, como se describe en el documento WO 03/105890).

En algunos casos, las cepas de serogrupo B de *N. meningitidis* pueden sobreexpresar (en relación con la correspondiente cepa natural) ciertas proteínas. Por ejemplo, las cepas pueden sobreexpresar NspA, proteína 287 (WO 01/52885 –también denominada NMB2132 y GNA2132), una o más fHBP (WO 06/081259 y Pub. de Patente de los Estados Unidos Nro. 2008/0248065 –también denominada proteína 741, NMB1870 y GNA1870), TbpA y/o TbpB (WO 00/25811), Cu,Zn–superóxido dismutasa (WO 00/25811), etc.

En algunos casos, las cepas de serogrupo B de *N. meningitidis* pueden incluir una o más de las mutaciones de noqueo o sobreexpresión. Los genes preferidos para la regulación descendente o el noqueo incluyen: (a) Cps, CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB (WO 01/09350); (b) CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PhoP, PilC, PmrE, PmrF, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB (WO 02/09746); (c) ExbB, ExbD, rmpM, CtrA, CtrB, CtrD, GalE, LbpA, LpbB, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB (WO 02/062378); y (d) CtrA, CtrB, CtrD, FrpB, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaD, SynA, SynB, y/o SynC (WO04/014417).

Cuando se usa una cepa mutante, en algunos casos, esta puede tener una o más de las siguientes características, o todas ellas: (i) LgtB y/o GalE noqueado o regulado en forma descendente, con el fin de truncar el LOS meningocócico; (ii) TbpA regulado en forma ascendente; (iii) Hsf regulado en forma ascendente; (iv) Omp85 regulado en forma ascendente; (v) LbpA regulado en forma ascendente; (vi) NspA regulado en forma ascendente; (vii) PorA noqueado; (viii) FrpB regulado en forma descendente o noqueado; (ix) Opa regulado en forma descendente o noqueado; (x) Opc regulado en forma descendente o noqueado; (xii) complejo de genes cps deletado. Un LOS truncado puede ser aquel que no incluye un epítipo de sialil-lacto-N–neotetraosa, por ejemplo, puede ser un LOS deficiente en galactosa. El LOS puede no tener cadena α .

Si se presenta LOS en una vesícula, entonces es posible tratar la vesícula de manera de unir su LOS y componentes proteicos (conjugación "intraampolla" (WO 04/014417)).

Las composiciones inmunógenas que se revelan en la presente solicitud pueden incluir mezclas de vesículas de diferentes cepas. A modo de ejemplo, el documento WO 03/105890 revela vacunas que comprenden composiciones de vesículas meningocócicas multivalentes, que comprenden una primera vesícula derivada de una cepa meningocócica con un serosubtipo predominante en un país de uso, y una segunda vesícula derivada de una cepa que no necesariamente debe tener un serosubtipo predominante en un país de uso. El documento WO 06/024946 revela combinaciones útiles de diferentes vesículas. Una combinación de vesículas de cepas de cada uno de los inmunotipos L2 y L3 puede usarse en algunos casos.

Los antígenos a base de vesículas pueden prepararse a partir de serogrupos de *N. meningitidis* diferentes del serogrupo B (por ejemplo, el documento WO 01/91788 revela un proceso para el serogrupo A). Las composiciones inmunógenas reveladas en la presente solicitud, en consecuencia, pueden incluir vesículas preparadas con serogrupos diferentes de B (por ejemplo, A, C, W135 y/o Y) y a partir de patógenos bacterianos diferentes de *Neisseria*.

Antígenos virales

Los antígenos virales adecuados para el uso en las composiciones inmunógenas que se proveen en la presente solicitud incluyen, sin limitación, virus inactivados (o muertos), virus atenuados, formulaciones de virus divididas, formulaciones de subunidades purificadas, proteínas virales que pueden ser aisladas, purificadas o derivadas de un virus, y partículas de tipo viral (VLP, por sus siglas en inglés). En ciertos casos, los antígenos virales derivan de virus propagados en cultivo celular u otro sustrato. En otros casos, los antígenos virales se expresan en forma recombinada. En ciertos casos, los antígenos virales incluyen, preferentemente, epítipos expuestos sobre la superficie del virus durante por lo menos una etapa de su ciclo de vida. Los antígenos virales, preferentemente, son conservados a través de múltiples serotipos o aislados. Los antígenos virales adecuados para el uso en las composiciones inmunógenas que se proveen en esta solicitud incluyen, sin limitación, antígenos derivados de uno o más de los virus expuestos a continuación, al igual que los ejemplos de antígenos específicos identificados debajo.

Orthomyxovirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un ortomixovirus, tal como gripe A, B y C. En ciertos casos, los antígenos de ortomixovirus se seleccionan de una o más de las proteínas virales, que incluyen hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), proteína de matriz (M1), proteína de membrana (M2), uno o más de los componentes de transcriptasa (PB1, PB2 y PA). En ciertos casos, el antígeno viral incluye HA y NA. En ciertos casos, los antígenos de la gripe derivan de cepas de gripe interpandémica (anual), mientras que en otras realizaciones, los antígenos de la gripe derivan de cepas con el potencial para causar un brote pandémico (es decir, cepas de la gripe con nueva hemaglutinina, en comparación con la hemaglutinina en

cepas actualmente circulantes, o cepas de la gripe que son patógenas en sujetos aviarios y tienen el potencial de ser transmitidas horizontalmente en la población humana, o cepas de la gripe que son patógenas en humanos).

Virus Paramyxoviridae: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de virus Paramyxoviridae, tales como neumovirus (RSV), paramixovirus (PIV), metaneumovirus y morbillivirus (sarampión).

- 5 Pneumovirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un neumovirus, tal como el virus sincitial respiratorio (RSV), virus sincitial respiratorio bovino, virus de neumonía del ratón y virus de rinotraqueítis del pavo. Preferentemente, el neumovirus es RSV. En ciertos casos, los antígenos de neumovirus se seleccionan de una o más de las siguientes proteínas, que incluyen fusión de proteínas de superficie (F), glicoproteína (G) y proteína fóbica hidrófoba pequeña (SH), proteínas de matriz M y M2, proteínas nucleocápsidas N, P y L y proteínas no estructurales NS1 y NS2. En ciertos casos, los antígenos de neumovirus incluyen F, G y M. En ciertos casos, los antígenos de neumovirus se formulan también en virus quiméricos, o derivan de ellos, tales como, solo a modo de ejemplo, virus quiméricos RSV/PIV que comprenden componentes tanto de RSV como de PIV.

- 15 Paramyxovirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un paramixovirus, tal como los virus de paragripe tipos 1–4 (PIV), paperas, virus Sendai, virus simio 5, virus paragripe bovino, nipahvirus, Henipavirus y virus de la enfermedad de Newcastle. En ciertos casos, el paramixovirus es PIV o paperas. En ciertos casos, los antígenos de paramixovirus se seleccionan de una o más de las siguientes proteínas: hemaglutinina–neuraminidasa (HN), proteínas de fusión F1 y F2, nucleoproteína (NP), fosfoproteína (P), proteína grande (L) y proteína de matriz (M). En otros casos, las proteínas de paramixovirus incluyen HN, F1 y F2. En ciertas realizaciones, los antígenos de paramixovirus también se formulan en virus quiméricos, o derivan de ellos, tales como, solo a modo de ejemplo, virus quiméricos RSV/PIV que comprenden componentes tanto de RSV como de PIV. Las vacunas de paperas comerciales incluyen virus de paperas atenuados, ya sea en forma monovalente, ya sea en combinación con vacunas de sarampión y rubéola (MMR, por sus siglas en inglés). En otros casos, el paramixovirus es Nipahvirus o Henipavirus, y los antígenos se seleccionan de una o más de las siguientes proteínas: proteína de fusión (F), glicoproteína (G), proteína de matriz (M), proteína nucleocápsida (N), proteína grande (L) y fosfoproteína (P).

- 25 Poxviridae: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de *Orthopoxvirus* tales como *Variola vera*, que incluyen, sin limitación, *Variola major* y *Variola minor*.

- 30 Metapneumovirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, metaneumovirus, tales como metaneumovirus humano (hMPV) y metaneumovirus aviar (aMPV). En ciertos casos, los antígenos de metaneumovirus se seleccionan de una o más de las siguientes proteínas, que incluyen fusión de proteínas de superficie (F), glicoproteína (G) y proteína hidrófoba pequeña (SH), proteínas de matriz M y M2, proteínas nucleocápsidas N, P y L. En otros casos, los antígenos de metaneumovirus incluyen F, G y M. En ciertos casos, los antígenos de metaneumovirus también se formulan en virus quiméricos, o derivan de ellos.

- 35 Morbillivirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un morbillivirus, tal como el sarampión. En ciertas realizaciones, los antígenos de morbillivirus se seleccionan de una o más de las siguientes proteínas: hemaglutinina (H), glicoproteína (G), factor de fusión (F), proteína grande (L), nucleoproteína (NP), polimerasa fosfoproteína (P) y matrix (M). Las vacunas del sarampión comerciales incluyen virus del sarampión atenuados vivos, habitualmente, en combinación con paperas y rubéola (MMR).

- 40 Picornavirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de picornavirus, tales como enterovirus, rinovirus, heparnavirus, cardiovirus y aftovirus. En ciertos casos, los antígenos derivan de enterovirus, mientras que en otras realizaciones el enterovirus es poliovirus. En aun otros casos, los antígenos derivan de rinovirus. En ciertos casos, los antígenos se formulan en partículas de tipo viral (VLP).

- 45 Enterovirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un enterovirus, por ejemplo, los tipos de poliovirus 1; 2 ó 3, virus Coxsackie A tipos 1 a 22 y 24; virus Coxsackie B tipos 1 a 6, virus ecovirus (ECHO) tipos 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 34 y enterovirus 68 a 71. En ciertos casos, los antígenos derivan de enterovirus, mientras que en otros casos, el enterovirus es poliovirus. En ciertos casos, los antígenos de enterovirus se seleccionan de una o más de las siguientes proteínas cápsidas: VP0, VP1, VP2, VP3 y VP4. Las vacunas de polio comerciales incluyen vacuna de polio inactivada (IPV, por sus siglas en inglés) y vacuna de poliovirus oral (OPV, por sus siglas en inglés). En ciertas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas de tipo viral.

- 50 Bunyavirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un Orthobunyavirus, tal como el virus de encefalitis de California, un *Flebovirus*, tal como el virus de fiebre del Valle de Rift, o un *Nairovirus*, tal como el virus de fiebre hemorrágica de Crimean–Congo.

- 55 Rhinovirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de rinovirus. En ciertos casos, los antígenos de rinovirus se seleccionan de una o más de las siguientes proteínas cápsidas: VP0, VP1, VP2, VP2 y VP4. En ciertos casos, los antígenos se formulan en partículas de tipo viral (VLP).

- Heparnavirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un heparnavirus, tales como, solo a modo de ejemplo, el virus de la hepatitis A (HAV). Las vacunas de HAV comerciales incluyen vacuna de HAV inactivada.
- 5 Togavirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un togavirus, tal como un rubivirus, un alfavirus, o un arterivirus. En ciertos casos, los antígenos derivan de rubivirus, tal como, solo a modo de ejemplo, el virus de la rubéola. En ciertas realizaciones, los antígenos de togavirus se seleccionan de E1, E2, E3, C, NSP-1, NSPO-2, NSP-3 o NSP-4. En ciertos casos, los antígenos de togavirus se seleccionan de E1, E2 o E3. Las vacunas de rubéola comerciales incluyen un virus adaptado al frío vivo, habitualmente, en combinación con vacunas de paperas y sarampión (MMR).
- 10 Flavivirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un flavivirus, tal como el virus de encefalitis transportado por ácaros (TBE, por sus siglas en inglés), virus del dengue (tipos 1; 2; 3; ó 4), virus de la fiebre amarilla, virus de encefalitis japonés, virus del bosque de Kyasanur, virus de encefalitis del Nilo occidental, virus de encefalitis de St. Louis, virus de encefalitis de la primavera-verano ruso, virus de encefalitis de Powassan. En ciertas realizaciones, los antígenos de flavivirus se seleccionan de PrM, M, C, E, NS-1, NS-2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5. En ciertos casos, los antígenos de flavivirus se seleccionan de PrM, M y E. Las vacunas de TBE comerciales incluyen vacunas de virus inactivados. En ciertos casos, los antígenos se formulan en partículas de tipo viral (VLP).
- 15 Pestivirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un pestivirus, tal como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la fiebre porcina clásica (CSFV) o el virus de la enfermedad borde (BDV).
- 20 Hepadnavirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un hepadnavirus, tal como el virus de la hepatitis B. En ciertos casos, los antígenos de hepadnavirus se seleccionan de antígenos de superficie (L, M y S), antígenos de núcleo (HBc, HBe). Las vacunas de HBV comerciales incluyen vacunas subunitarias que comprenden la proteína S de antígeno de superficie.
- 25 Virus de la hepatitis C: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un virus de la hepatitis C (HCV). En ciertos casos, los antígenos de HCV se seleccionan de uno o más de E1, E2, E1/E2, NS345 poliproteína, NS 345-poliproteína de núcleo, núcleo, y/o péptidos de las regiones no estructurales. En ciertos casos, los antígenos de virus de la hepatitis C comprenden uno o más de los siguientes: HCV proteínas E1 o E2, complejos heterodiméricos E1/E2, proteínas de núcleo y proteínas no estructurales, o fragmentos de estos antígenos, donde las proteínas no estructurales pueden estar opcionalmente modificadas para eliminar la actividad enzimática, pero para retener la inmunogenicidad. En ciertos casos, los antígenos se formulan en partículas de tipo viral (VLP).
- 30 Rhabdovirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un rhabdovirus, tal como un *Lissavirus* (virus de la rabia) y vesiculovirus (VSV). Los antígenos de rhabdovirus pueden seleccionarse de glicoproteína (G), nucleoproteína (N), proteína grande (L), proteínas no estructurales (NS). Las vacunas del virus de la rabia comerciales comprenden virus muertos cultivados en células diploides humanas o células pulmonares fetales del macaco de la India.
- 35 Caliciviridae: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de Caliciviridae, tales como el virus de Norwalk y virus de tipo Norwalk, tales como el virus de Hawaii Virus y el virus de Snow Mountain. En ciertas realizaciones, los antígenos se formulan en partículas de tipo viral (VLP).
- 40 Coronavirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un coronavirus, SARS, coronavirus respiratorio humano, bronquitis infecciosa aviar (IBV), virus de hepatitis del ratón (MHV) y virus de gastroenteritis transmisible porcino (TGEV). En ciertos casos, los antígenos de coronavirus se seleccionan de espiga (S), cubierta (E), matriz (M), nucleocápsido (N) y hemaglutinina-esterasa glicoproteína (HE). En ciertos casos, el antígeno de coronavirus deriva de un virus SARS. En ciertos casos, el coronavirus deriva de un antígeno viral SARS descrito en el documento WO 04/92360.
- 45 Retrovirus: Los antígenos virales incluyen, sin limitación, aquellos derivados de un retrovirus, tal como un oncovirus, un lentivirus o un espumavirus. En ciertos casos, los antígenos de oncovirus derivan de HTLV-1, HTLV-2 o HTLV-5. En ciertos casos, los antígenos de lentivirus derivan de HIV-1 o HIV-2. En ciertos casos, los antígenos derivan de subtipos HIV-1 (o revestimientos), que incluyen, sin limitación, subtipos HIV-1 (o revestimientos) A, B, C, D, F, G, H, J, K, O. En otras realizaciones, los antígenos derivan de formas recombinadas circulantes de HIV-1 (CRF), que incluyen, sin limitación, A/B, A/E, A/G, A/G/I, etc. En ciertos casos, los antígenos de retrovirus se seleccionan de gag, pol, env, tax, tat, rex, rev, nef, vif, vpr, y vpr. En ciertos casos, los antígenos de HIV se seleccionan de gag (p24gag y p55gag), env (gp160 y gp41), pol, tat, nef, rev vpr, miniproteínas (preferentemente, p55 gag y gp140v deleción). En ciertos casos, los antígenos de HIV derivan de una o más de las siguientes cepas: HIV_{IIIb}, HIV_{SF2}, HIV_{LAV}, HIV_{LAI}, HIV_{MN}, HIV-1_{CM235}, HIV-1_{US4}, HIV-1_{SF162}, HIV-1_{TV1}, HIV-1_{MJ4}. En ciertos casos, los antígenos derivan de retrovirus humanos endógenos, que incluyen, sin limitación, HERV-K ("antiguo" HERV-K y "nuevo" HERV-K).
- 55

Trichophyton tonsurans, *Trichophyton verrucosum*, *T. verrucosum* var. *album*, var. *discoides*, var. *ochraceum*, *Trichophyton violaceum*, y *Trichophyton faviforme*; y

los patógenos fúngicos derivan de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus flavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Blastoschizomyces capitatus*,
 5 *Candida albicans*, *Candida enolase*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*,
Candida stellatoidea, *Candida kusei*, *Candida parakwsei*, *Candida lusitanae*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondi*, *Cladosporium carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*,
Geotrichum clavatum, *Histoplasma capsulatum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Microsporidia*, género *Encephalitozoon*,
 10 *Septata intestinalis* y *Enterocytozoon bieneusi*; los menos comunes son el género *Brachiola*, género *Microsporidium*,
 género *Nosema*, género *Pleistophora*, género *Trachipleistophora*, género *Vittaforma*, *Paracoccidioides brasiliensis*,
Pneumocystis carinii, *Pythium insidiosum*, *Pityrosporum ovale*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*,
Saccharomyces pombe, *Scedosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon beigeli*, *Toxoplasma gondii*,
 15 *Penicillium marnettei*, género *Malassezia*, género *Fonsecaea*, género *Wangiella*, género *Sporothrix*, género
Basidiobolus, género *Conidiobolus*, género *Rhizopus*, género *Mucor*, género *Absidia*, género *Mortierella*, género
Cunninghamella, género *Saksenaia*, género *Alternaria*, género *Curvularia*, género *Helminthosporium*, género
Fusarium, género *Aspergillus*, género *Penicillium*, género *Monolinia*, género *Rhizoctonia*, género *Paecilomyces*,
 género *Pithomyces* y género *Cladosporium*.

En ciertos casos, el proceso para la producción de un antígeno fúngico comprende un método donde una fracción
 20 solubilizada es extraída y separada de una fracción insoluble que se obtiene de células fúngicas, de las cuales se ha
 sustancialmente removido o por lo menos parcialmente removido la pared celular, que se caracteriza porque el
 proceso comprende las etapas de: la obtención de células fúngicas vivas; la obtención de células fúngicas de las
 cuales se ha sustancialmente removido o por lo menos parcialmente removido la pared celular; el estallido de las
 25 células fúngicas de las cuales se ha sustancialmente removido o por lo menos parcialmente removido la pared
 celular; la obtención de una fracción insoluble; y la extracción y separación de una fracción solubilizada de la
 fracción insoluble.

Patógenos/antígenos protozoales

Los patógenos y antígenos protozoales para el uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en esta
 solicitud incluyen, sin limitación, aquellos derivados de una o más de los siguientes protozoos: *Entamoeba*
histolytica, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayatanensis* y *Toxoplasma*.

30 Patógenos/antígenos de plantas

Los patógenos y antígenos de plantas para el uso en las composiciones inmunógenas que se proveen en esta
 solicitud incluyen, sin limitación, aquellos derivados de *Ricinus communis*.

Antígenos de STD

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud comprenden uno o más
 35 antígenos derivados de una enfermedad de transmisión sexual (STD). En ciertos casos, dichos antígenos
 proporcionan la profilaxis para una STD tal como clamidia, herpes genital, hepatitis (tal como HCV), verrugas
 genitales, gonorrea, sífilis o chancro blando. En otros casos, dichos antígenos proveen el tratamiento para STD tales
 como clamidia, herpes genital, hepatitis (tal como HCV), verrugas genitales, gonorrea, sífilis y chancro blando.
 Dichos antígenos derivan de una o más STD virales o bacterianas. En ciertos casos, los antígenos de STD virales
 40 derivan de HIV, virus de herpes simple (HSV-1 y HSV-2), virus de papiloma humano (HPV) y hepatitis (HCV). En
 ciertos casos, los antígenos de STD bacterianos derivan de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*,
Treponema pallidum, *Haemophilus ducreyi*, *E. coli* y *Streptococcus agalactiae*. Ejemplos de antígenos específicos
 derivan de estos patógenos descritos anteriormente.

Antígenos respiratorios

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen uno o más
 45 antígenos derivados de un patógeno que causa enfermedad respiratoria. Solo a modo de ejemplo, dichos antígenos
 respiratorios derivan de un virus respiratorio tal como ortomixovirus (gripe), neumovirus (RSV), paramixovirus (PIV),
 morbilivirus (sarampión), togavirus (rubéola), VZV y coronavirus (SARS). En ciertos casos, los antígenos
 respiratorios derivan de una bacteria que causa enfermedad respiratoria, tal como, solo a modo de ejemplo,
 50 *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*,
Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*, *Bacillus anthracis* y *Moraxella catarrhalis*. Ejemplos de antígenos
 específicos derivan de estos patógenos descritos anteriormente.

Antígenos de vacunas pediátricas

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen uno o más antígenos adecuados para el uso en sujetos pediátricos. Los sujetos pediátricos típicamente tienen menos de aproximadamente 3 años de edad, o menos de aproximadamente 2 años de edad, o menos de aproximadamente 1 año de edad. Los antígenos pediátricos se administran múltiples veces durante el curso de 6 meses, 1; 2 ó 3 años. Los antígenos pediátricos derivan de un virus que puede dirigirse a poblaciones pediátricas, o de un virus a cuya infección es sensible la población pediátrica. Los antígenos virales pediátricos incluyen, sin limitación, antígenos derivados de uno o más de ortomixovirus (gripe), neumovirus (RSV), paramixovirus (PIV y paperas), morbillivirus (sarampión), togavirus (rubéola), enterovirus (polio), HBV, coronavirus (SARS) y virus de varicela-zoster (VZV), virus de Epstein Barr (EBV). Los antígenos bacterianos pediátricos incluyen antígenos derivados de una o más de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococo Grupo A), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium tetani* (tétanos), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococo Grupo B) y *E. coli*. Ejemplos de antígenos específicos derivados de estos patógenos se describen anteriormente.

15 Antígenos adecuados para el uso en individuos ancianos o inmunocomprometidos

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen uno o más antígenos adecuados para el uso en individuos ancianos o inmunocomprometidos. Puede ser necesario vacunar a dichos individuos con más frecuencia, con dosis mayores o con formulaciones con coadyuvantes con el fin de mejorar su respuesta inmunitaria a los antígenos blanco. Los antígenos blanco para el uso en individuos ancianos o inmunocomprometidos incluyen antígenos derivados de uno o más de los siguientes patógenos: *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococo Grupo A), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium tetani* (tétano), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococo Grupo B), *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Orthomyxovirus* (gripe), *Pneumovirus* (RSV), *Paramyxovirus* (PIV y paperas), *Morbillivirus* (sarampión), *Togavirus* (rubéola), *Enterovirus* (polio), HBV, *Coronavirus* (SARS), virus de varicela-zoster (VZV), virus de Epstein Barr (EBV), Citomegalovirus (CMV). Ejemplos de antígenos específicos derivados de estos patógenos se describen con anterioridad.

Antígenos adecuados para el uso en vacunas para adolescentes

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud incluyen uno o más antígenos adecuados para el uso en sujetos adolescentes. Los adolescentes necesitan un refuerzo de un antígeno pediátrico previamente administrado. Los antígenos pediátricos adecuados para el uso en adolescentes se describen anteriormente. Además, los adolescentes son blanco para la recepción de antígenos derivados de un patógeno de STD, con el fin de garantizar la inmunidad protectora o terapéutica antes del inicio de la actividad sexual. Los antígenos de STD adecuados para el uso en adolescentes se describen con anterioridad.

Antígenos tumorales

En ciertos casos, se usa un antígeno tumoral u oncológico en conjunto con las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud. En ciertos casos, los antígenos tumorales son antígenos tumorales que contienen péptidos, tales como un antígeno tumoral polipeptídico o un antígeno tumoral glicoproteico. En ciertos casos, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene sacárido, tal como un antígeno tumoral glicolípido o un antígeno tumoral gangliósido. En ciertos casos, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene polinucleótido que expresa un antígeno tumoral que contiene polipéptido, por ejemplo, una construcción de vector de ARN o una construcción de vector de ADN, tal como ADN plásmido.

Los antígenos tumorales apropiados para el uso en conjunto con las composiciones inmunógenas proporcionadas en la presente solicitud abarcan una amplia variedad de moléculas, tales como: (a) antígenos tumorales que contienen polipéptido, que incluyen polipéptido (que pueden variar, por ejemplo, de 8–20 aminoácidos de longitud, si bien las longitudes fuera de este rango también son comunes), lipopolipéptidos y glicoproteínas; (b) antígenos tumorales que contienen sacárido, que incluyen polisacáridos, mucinas, gangliósidos, glicolípidos y glicoproteínas; y (c) polinucleótidos que expresan polipéptidos antigénicos.

En ciertos casos, los antígenos tumorales son, por ejemplo, (a) moléculas de longitud completa asociadas con células neoplásicas; (b) homólogos y formas modificadas de estas, que incluyen moléculas con porciones deletreadas, agregadas o sustituidas; y (c) fragmentos de estas. En ciertos casos, los antígenos tumorales se proporcionan en forma recombinada. En ciertos casos, los antígenos tumorales incluyen, por ejemplo, antígenos restringidos clase I reconocidos por linfocitos CD8+, o antígenos restringidos clase II reconocidos por linfocitos CD4+.

En ciertos casos, los antígenos tumorales incluyen, sin limitación, (a) antígenos testiculares oncológicos tales como NY-ESO-1, SSX2, SCP1, al igual que los polipéptidos de las familias RAGE, BAGE, GAGE y MAGE, por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 y MAGE-12 (que pueden usarse, por ejemplo, con el fin de dirigirse a tumores de melanoma, pulmón, cabeza y cuello, NSCLC, mama, 5 gastrointestinales y de vejiga), (b) antígenos mutados, por ejemplo, p53 (asociado con diversos tumores sólidos, por ejemplo, cáncer colorrectal, pulmonar, de cabeza y cuello), p21/Ras (asociado con, por ejemplo, melanoma, cáncer pancreático y cáncer colorrectal), CDK4 (por ejemplo, asociado con melanoma), MUM1 (asociado con, por ejemplo, melanoma), caspasa-8 (por ejemplo, asociada con cáncer de cabeza y cuello), CIA 0205 (asociado con, por ejemplo, cáncer de vejiga), HLA-A2-R1701, beta catonina (asociada, por ejemplo, con melanoma), TCR (asociado, 10 por ejemplo, con linfoma no hodgkiniano de célula T), BCR-abl (asociado, por ejemplo, con leucemia mielógena crónica), triosafosfato isomerasa, KIA 0205, CDC-27 y LDLR-FUT; (c) antígenos sobreexpresados, por ejemplo, Galectina 4 (asociada, por ejemplo, con cáncer colorrectal), Galectina 9 (asociada, por ejemplo, con la enfermedad de Hodgkin), proteinasa 3 (asociada, por ejemplo, con leucemia mielógena crónica), WT 1 (asociado, por ejemplo, con diversas leucemias), anhidrasa carbónica (asociada, por ejemplo, con cáncer renal), aldolasa A (asociada, por ejemplo, con cáncer de pulmón), PRAME (asociado, por ejemplo, con melanoma), HER-2/neu (asociado, por ejemplo, con cáncer de mama, colon, pulmón y ovario), alfa-fetoproteína (asociada, por ejemplo, con hepatoma), KSA (asociada, por ejemplo, con cáncer colorrectal), gastrina (asociada, por ejemplo, con cáncer pancreático y gástrico), proteína catalítica telomerasa, MUC-1 (asociado, por ejemplo, con cáncer de mama y ovario), G-250 (asociado, por ejemplo, con carcinoma de célula renal), p53 (asociado, por ejemplo, con cáncer de mama, colon) y 15 antígeno carcinoembrionario (asociado, por ejemplo, con cáncer de mama, pulmón, y tipos de cáncer del tracto gastrointestinal, tales como cáncer colorrectal), (d) antígenos compartidos, por ejemplo, antígenos de diferenciación de melanoma-melanocito tales como MART-1/Melan A, gp100, MC1R, receptor de la hormona estimulante de melanocitos, tirosinasa, proteína relacionada con tirosinasa-1/TRP1 y proteína relacionada con tirosinasa-2/TRP2 (asociadas, por ejemplo, con melanoma), (e) antígenos asociados con la próstata, tales como PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, asociados, por ejemplo, con cáncer de próstata; (f) idiotipos de inmunoglobulina (asociados con mieloma y linfomas de células B, por ejemplo), y (g) otros antígenos tumorales, tales como antígenos 20 que contienen polipéptido y sacárido que incluyen (i) glicoproteínas tales como sialil Tn y sialil Le^x (asociadas, por ejemplo, con cáncer de mama y colorrectal), al igual que diversas mucinas; las glicoproteínas se acoplan a una proteína portadora (por ejemplo, MUC-1 se acoplan a KLH); (ii) lipopolipéptidos (por ejemplo, MUC-1 ligado a una unidad estructural lípida); (iii) polisacáridos (por ejemplo, hexasacárido sintético Globo H), que pueden acoplarse a proteínas portadoras (por ejemplo, a KLH), (iv) gangliósidos tales como GM2, GM12, GD2, GD3 (asociados, por ejemplo, con cáncer cerebral, pulmonar, melanoma), que también pueden acoplarse a proteínas portadoras (por ejemplo, KLH).

En ciertos casos, los antígenos tumorales incluyen, sin limitación, p15, Hom/Me-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, 35 IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos del virus de Epstein Barr, EBNA, antígenos del virus de papiloma humano (HPV), que incluyen E6 y E7, antígenos de virus de hepatitis B y C, antígenos de virus linfotróficos de células T humanas, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (proteína de unión Mac-2/proteína asociada a ciclofilina C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS y similares.

Los antígenos que contienen polinucleótidos utilizados en conjunto con las composiciones inmunógenas que se proveen en esta solicitud incluyen polinucleótidos que codifican antígenos neoplásicos polipeptídicos tales como aquellos citados con anterioridad. En ciertos casos, los antígenos que contienen polinucleótidos incluyen, sin 45 limitación, construcciones de vectores de ADN o ARN, tales como vectores plásmidos (por ejemplo, pCMV), que pueden expresar antígenos neoplásicos polipeptídicos *in vivo*.

En ciertos casos, los antígenos tumorales derivan de componentes celulares mutados o alterados. Después de la alteración, los componentes celulares ya no efectúan sus funciones regulatorias, y en consecuencia, la célula puede experimentar crecimiento descontrolado. Ejemplos representativos de componentes celulares alterados incluyen, sin 50 limitación, ras, p53, Rb, proteína alterada codificada por el gen del tumor de Wilm, ubiquitina, mucina, proteína codificada por los genes DCC, APC y MCC, al igual que estructuras de receptores o de tipo receptor tales como neu, receptor de hormona tiroidea, receptor de factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF), receptor de insulina, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el receptor de factor estimulante de colonias (CSF).

Además, se usan antígenos virales y bacterianos en conjunto con las composiciones inmunógenas proporcionadas en esta solicitud para el tratamiento de cáncer. En ciertos casos, las proteínas portadoras, tales como CRM₁₉₇, toxoide de tétanos o antígeno de *Salmonella typhimurium*, se usan en conjunto o en conjugación con los compuestos proporcionados en la presente solicitud para el tratamiento de cáncer. Los tratamientos de combinación de antígenos neoplásicos mostrarán mayor eficacia y biodisponibilidad en comparación con los tratamientos existentes.

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) comprenden sacáridos capsulares de por lo menos dos de los serogrupos A, C, W135 e Y de *Neisseria*

meningitides. En otros casos, dichas vacunas además comprenden un antígeno de uno o más de los siguientes: (a) *N. meningitidis* serogrupo B; (b) *Haemophilus influenzae* tipo B; y (c) *Streptococcus pneumoniae*.

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitides*. En ciertos casos, las composiciones inmunógenas que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*.

30 Kits

En la presente solicitud, se proveen además envases o kits que comprenden uno o más recipientes que contienen un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI), útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno asociado con los receptores de tipo toll. En otros casos, dichos envases o kits farmacéuticos incluyen uno o más recipientes que contienen un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno asociado con los receptores de tipo toll, y uno o más recipientes que contienen un agente terapéutico adicional, que incluye, sin limitación, aquellos citados con anterioridad. En ciertos casos, dichos envases o kits farmacéuticos incluyen, en forma opcional, instrucciones para la administración de un compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) como se revelan en esta solicitud. En algunos casos de dichos kits, el compuesto de las Fórmulas (I)–(XVI) se provee en forma de una composición de vacuna como se describe en la presente solicitud, y opcionalmente, incluye una jeringuilla para la inyección de la composición de vacuna a un sujeto.

Métodos para el tratamiento, la prevención y la administración de vacunas

Las composiciones inmunógenas que se revelan en la presente solicitud pueden usarse en conjunto con vacunas a fin de mejorar la inmunogenicidad de la vacuna, o cuando la composición inmunógena comprende uno o más antígenos, la composición inmunógena puede usarse como una vacuna. Por lo tanto, en ciertos casos, las composiciones inmunógenas que se revelan en la presente solicitud pueden usarse en un método para la producción o mejoría de una respuesta inmunitaria en un mamífero, que comprende la etapa de la administración de una cantidad eficaz de una composición inmunógena como se revela en la presente solicitud. La respuesta inmunitaria, preferentemente, es protectora, y preferentemente, involucra anticuerpos e inmunidad celular. El método puede producir una respuesta de refuerzo.

50 En ciertos casos, las composiciones inmunógenas reveladas en la presente solicitud pueden usarse como un medicamento, por ejemplo, para el uso en la producción o mejoría de una respuesta inmunitaria en un mamífero.

En ciertos casos, las composiciones inmunógenas reveladas en la presente solicitud pueden usarse en la elaboración de un medicamento para la producción de una respuesta inmunitaria en un mamífero.

55 La invención además proporciona un dispositivo de suministro precargado con una composición inmunógena revelada en esta solicitud.

Mediante la producción de una respuesta inmunitaria en el mamífero por medio de estos usos y métodos, la infección del mamífero por patógenos que comprenden el antígeno incluido en la composición inmunógena o

- administrado en conjunto con la composición inmunógena puede reducirse o aun evitarse. Preferentemente, el mamífero es un ser humano, si bien puede ser, por ejemplo, un cerdo, una vaca, un pollo, gato o perro, ya que los patógenos cubiertos por esta invención pueden representar un problema a través de un amplio rango de especies. Cuando la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano, preferentemente, es un niño (por ejemplo, un lactante o niño menor de 1 año) o un adolescente; cuando la vacuna es para uso terapéutico, preferentemente, el ser humano es un adolescente o un adulto. Una vacuna propuesta para niños además puede administrarse a adultos, por ejemplo, a fin de evaluar la seguridad, la dosificación, inmunogenicidad, etc.
- Una forma para controlar la eficacia del tratamiento terapéutico supone el control de la infección del patógeno luego de la administración de las composiciones inmunógenas reveladas en esta invención. Una forma de controlar la eficacia del tratamiento profiláctico supone el control de las respuestas inmunitarias, en forma sistémica (tal como el control del nivel de producción de IgG1 e IgG2) y mucosal (por ejemplo, el control del nivel de producción de IgA) contra los antígenos incluidos o administrados en conjunto con las composiciones inmunógenas descritas en la presente solicitud, luego de la administración de la composición inmunógena (y el antígeno, si se administran en forma separada). Habitualmente, las respuestas de anticuerpos séricos específicas de antígeno se determinan luego de la inmunización, si bien, antes de la estimulación, mientras que las respuestas de anticuerpos mucosales específicas de antígenos se determinan luego de la inmunización y de la estimulación.
- Otra manera de evaluar la inmunogenicidad de las composiciones inmunógenas reveladas en la presente solicitud, donde el antígeno es una proteína, es la expresión de las proteínas en forma biotecnológica para la detección sistemática del suero del paciente o de secreciones mucosas del paciente, mediante inmunoblot o microseries. Una reacción positiva entre la proteína y la muestra del paciente indica que el paciente ha montado una respuesta inmunitaria a la proteína en cuestión. Este método además puede usarse a fin de identificar antígenos inmunodominantes o epítomos dentro de antígenos de proteína.
- La eficacia de las composiciones inmunógenas además puede determinarse *in vivo*, mediante la estimulación de modelos animales apropiados del patógeno de la infección de interés.
- Las composiciones inmunógenas reveladas en la presente solicitud, en general, se administrarán directamente a un sujeto. El suministro directo puede efectuarse por medio de la inyección parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, o al espacio intersticial de un tejido), o la administración mucosal, por ejemplo, por medio de la administración rectal, oral (por ejemplo, comprimido, rocío), vaginal, tópica, transdérmica o transcutánea, intranasal, ocular, auricular, pulmonar u otras administraciones mucosales.
- Las composiciones inmunógenas pueden usarse a fin de producir inmunidad sistémica o mucosal, preferentemente, para producir una mejor inmunidad sistémica o mucosal.
- Preferentemente, la mejor inmunidad sistémica o mucosal se refleja en una mejor respuesta inmunitaria TH1 o TH2. Preferentemente, la mejor respuesta inmunitaria incluye un incremento en la producción de IgG1, IgG2a o IgA.
- La dosificación puede ser mediante un programa de dosis única o un programa de dosis múltiples. Las dosis múltiples pueden usarse en un programa de inmunización primaria o en un programa de inmunización de refuerzo. En un programa de múltiples dosis, las diversas dosis pueden suministrarse por las mismas o diferentes vías; por ejemplo, una primera dosis parenteral y un refuerzo mucosal; una primera dosis mucosal y un refuerzo parenteral, etc. Las múltiples dosis habitualmente se administrarán por lo menos con un intervalo de 1 semana (por ejemplo, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, etc.).
- Las composiciones inmunógenas reveladas en la presente solicitud que incluyen uno o más antígenos o que se usan en conjunto con uno o más antígenos pueden usarse a fin de tratar tanto niños como adultos. En consecuencia, un sujeto humano puede tener menos de 1 año de edad, 1–5 años de edad, 5–15 años de edad, 15–55 años de edad, o por lo menos 55 años de edad. Los sujetos preferidos para recibir dichas composiciones inmunógenas son los ancianos (por ejemplo, > 50 años de edad, > 60 años de edad, y preferentemente, >65 años), los jóvenes (por ejemplo, < 5 años de edad), los pacientes internados, trabajadores de la salud, personal militar y del ejército, mujeres embarazadas, los pacientes con enfermedades crónicas, o los pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, las composiciones inmunógenas no son adecuadas solamente para estos grupos, y pueden usarse más generalmente en la población.
- Las composiciones inmunógenas reveladas en la presente solicitud que incluyen uno o más antígenos o que se usan en conjunto con uno o más antígenos pueden administrarse a pacientes sustancialmente al mismo tiempo (por ejemplo, durante la misma consulta médica o visita al médico o centro de vacunación) que otras vacunas, por ejemplo, sustancialmente al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión, la vacuna contra las paperas, vacuna contra la rubéola, vacuna MMR, vacuna contra la varicela, vacuna MMRV, vacuna contra la difteria, vacuna antitetánica, vacuna antitosferínica, vacuna DPT, vacuna conjugada contra *H influenzae* tipo b, una vacuna

antipoliomelítica inactivada, una vacuna contra el virus de la hepatitis B, una vacuna conjugada meningocócica (tal como una vacuna tetravalente A C W135 Y), una vacuna contra el virus sincitial respiratorio, etc.

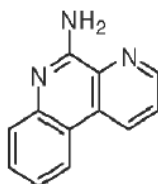
Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos se ofrecen a fin de ilustrar, y no de limitar, los compuestos de la Fórmula (I) que se proveen en esta invención, y la preparación de dichos compuestos.

Preparación de análogos de Benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Ejemplo 1

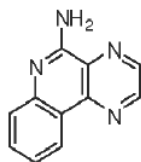
Benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 10 Una solución de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Las dos fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, a fin de obtener un sólido de color blanco. ¹H RMN (acetona *d*-6): δ 9,04 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,53–7,62 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 6,65 (br, 2H). LRMS [M + H] = 196,1.
- 15

Ejemplo 2

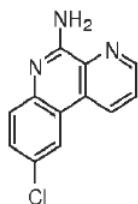
- 20 Pirazino[2,3-*c*]quinolin-5-amina



- 25 Una solución de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-cloropirazina-2-carbonitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 % en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Las dos fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–50% de acetato de etilo en hexano, a fin de obtener un sólido. ¹H RMN (acetona *d*-6): δ 9,14 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,63–7,66 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 6,77 (br, 2H), LRMS [M + H] = 197,1.
- 30

Ejemplo 3

9-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: *tert*-butil 2-bromo-4-clorofenilcarbamato

5 A una solución de 2-bromo-4-cloroanilina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-*tert*-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en hexano a fin de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: *tert*-butil 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato

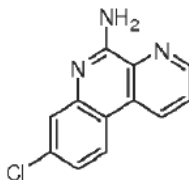
15 Se mezclaron *tert*-butil 2-bromo-4-clorofenilcarbamato (de la etapa 1) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de acetato de etilo en hexano, a fin de lograr *tert*-butil 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato.

Etapa 3: 9-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

20 Una solución de *tert*-butil 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Las dos fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, y luego, se repurificó usando 0-5% de metanol en diclorometano a fin de obtener un sólido. ¹H RMN (acetona *d*-6): δ 9,08 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86-7,89 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,78 (br, 2H). LRMS [M + H] = 230,1.

30 **Ejemplo 4**

8-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: *tert*-butil 2-bromo-5-clorofenilcarbamato

35 A una solución de 2-bromo-5-cloroanilina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-*tert*-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en hexano, a fin de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

40

Etapa 2: *tert*-butil 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato

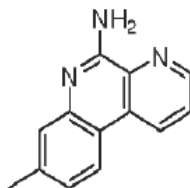
Se mezclaron *tert*-butil 2-bromo-5-clorofenilcarbamato (de la etapa 1) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en hexano, a fin de obtener *tert*-butil 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato.

Etapa 3: 8-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de *tert*-butil 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de metanol en diclorometano, a fin de obtener un sólido semipuro, que luego se agitó en 10% de acetato de etilo caliente en hexano, se filtró y se secó de manera de obtener un sólido puro. ¹H RMN (acetona *d*-6): δ 9,03 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,85-7,88 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,94 (br, 2H). LRMS [M + H] = 230,1.

Ejemplo 5

8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Etapa 1: *tert*-butil 2-bromo-5-metilfenilcarbamate

A una solución de 2-bromo-5-metilaniлина (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-*tert*-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en hexano, a fin de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: *tert*-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamate

Se mezclaron *tert*-butil 2-bromo-5-metilfenilcarbamate (de la etapa 1) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-8% de éter en hexano a fin de obtener *tert*-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamate.

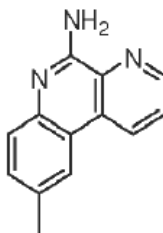
Etapa 3: 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de *tert*-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamate (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de

metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–40% de acetato de etilo en tolueno, a fin de obtener un sólido puro. ¹H RMN (acetona d-6): δ 8,98 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,79–7,82 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,6 (br, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 210,1.

Ejemplo 6

9-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapas 1: *tert*-butil 2-bromo-4-metilfenilcarbamato

10 A una solución de 2-bromo-4-metilnilina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-*tert*-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

15 MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de acetato de etilo en hexano, de manera de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapas 2: *tert*-butil 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato

20 Se mezclaron *tert*-butil 2-bromo-4-metilfenilcarbamato (de la etapa 1) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–8% de éter en hexano de manera de obtener *tert*-butil 4-metil-2-(4,4,5,5-

25 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato.

Etapas 3: 9-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

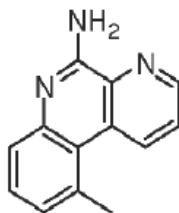
Una solución de *tert*-butil 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó

30 durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de metanol en diclorometano, con el fin de obtener un sólido

35 semipuro, que luego se sometió a torbellino en acetato de etilo caliente, se filtró y se secó de manera de obtener un sólido puro. ¹H RMN (acetona d-6): δ 9,02 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80–7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,5 (br, 2H), 2,48 (s, 3H). LRMS [M + H] = 210,2.

Ejemplo 7.

10-Metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapas: Etapa 1: tert-butil 2-bromo-3-metilfenilcarbamato

5 A una solución de 2-bromo-3-metilfenilamina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-tert-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en hexano con el fin de obtener producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapas: Etapa 2: tert-butil 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato

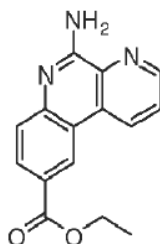
15 Tert-butil 2-bromo-3-metilfenilcarbamato (de la etapa 1) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de éter en hexano hasta lograr tert-butil 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato.

Etapas: Etapa 3: 10-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

20 Una solución de tert-butil 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de acetato de etilo en tolueno de manera de obtener un sólido semipuro, que luego se sometió a torbellino en 10% de acetato de etilo caliente en hexano, se filtró y se secó, con el fin de obtener un sólido puro. ¹H RMN (acetona d-6): δ 9,22 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,82-7,85 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,6 (br, 2H), 2,98 (s, 3H), LRMS [M + H] = 210,2.

Ejemplo 8.

Etil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-9-carboxilato



Etapas: Etapa 1: etil 3-bromo-4-(tert-butoxicarbonilamino)benzoato

35 A una solución de 4-amino-3-bromobenzoato (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-tert-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche.

Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de acetato de etilo en hexano, con el fin de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: Etil 4–(tert-butoxicarbonilamino)–3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzoato.

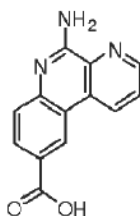
Etil 3–bromo–4–(tert-butoxicarbonilamino)benzoato (de la etapa 1) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'–octametil–2,2'–bi(1,3,2–dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–10% de éter en hexano, de manera de obtener etil 4–(tert-butoxicarbonilamino)–3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzoato.

Etapa 3: etil 5–aminobenzo[f][1,7]naftiridina–9–carboxilato

Una solución de etil 4–(tert-butoxicarbonilamino)–3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzoato (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3–bromopicolino–nitrilo (1,0 eq.) en tolueno/etanol (10:1, 0,23 M) se mezcló con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5% en moles) y carbonato de potasio anhidro (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–40% de acetato de etilo en tolueno, con el fin de obtener un sólido semipuro, que luego se sometió a torbellino en 10% de acetato de etilo caliente en hexano, se filtró y se secó con el fin de lograr un sólido puro. ¹H RMN (acetona d–6): δ 9,11 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,89–7,92 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,40 (t, 3H). LRMS [M + H] = 268,2.

Ejemplo 9.

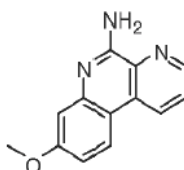
Ácido 5–aminobenzo[f][1,7]naftiridina–9–carboxílico



Etil 5–aminobenzo[f][1,7]naftiridina–9–carboxilato (Ejemplo 8) (1,0 eq.) se mezcló con NaOH, 1 N (2,0 eq.) en etanol (0,12 M). La reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 36 horas. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se suspendió en agua, y se ajustó el pH a neutro usando solución acuosa de ácido cítrico al 5%. La suspensión se centrifugó (2500 r.p.m., 5 min), y se eliminó el sobrenadante. Los sólidos resultantes se resuspendieron en agua mediante el torbellino, se centrifugaron (2500 r.p.m., 5 min), y se eliminó el sobrenadante. Se repitieron las etapas de resuspensión, centrifugación y eliminación del sobrenadante, con metanol caliente, acetato de etilo caliente, y éter, con el fin de obtener un sólido puro. ¹H RMN (DMSO): δ 12,86 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88–7,91 (dd, 1H), 7,56–7,59 (m, 3H). LRMS [M + H] = 240,1.

Ejemplo 10.

8–Metoxibenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



Etapa 1: 2-bromo-5-metoxianilina

Una solución de 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (1,0 eq.), polvo de hierro (3,0 eq.) y HCl concentrado (1,04 eq.) se mezcló en etanol (0,64 M) y se calentó hasta reflujo. La reacción se agitó durante 24 horas, y se evaporó el solvente. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa de cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-15% de acetato de etilo en hexano, de manera de obtener el producto en forma de un aceite.

Etapa 2: tert-butil 2-bromo-5-metoxifenilcarbamato

A una solución de 2-bromo-5-metoxianilina (1,0 eq.) (de la etapa 1) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N_2 se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-tert-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en hexano, de manera de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3: tert-butil 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato

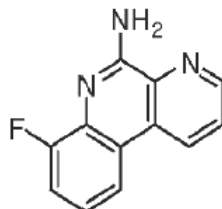
Tert-butil 2-bromo-5-metoxifenilcarbamato (de la etapa 2) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N_2 . La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-15% de éter en hexano, con el fin de obtener tert-butil 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato.

Etapa 4: 8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de tert-butil 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (de la etapa 3) (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno/etanol (10:1, 0,23 M) se mezcló con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5% en moles) y carbonato de potasio anhidro (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de metanol en diclorometano con el fin de lograr un sólido semipuro, que luego se recristalizó en acetato de etilo, se filtró y se secó de manera de obtener un sólido puro. ^1H RMN (acetona d-6): δ 8,91 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,76-7,79 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,6 (br, 2H), 3,90 (s, 3H). LRMS [M + H] = 226,1.

Ejemplo 11

7-Fluorbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: tert-butil 2-fluorfenilcarbamato

A una solución de 2-fluoranilina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en una atmósfera de N_2 se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-tert-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

MgSO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de acetato de etilo en hexano, con el fin de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: ácido 2–(tert-butoxicarbonilamino)–3–fluorfenilbórico

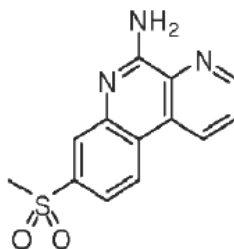
- 5 A una solución de tert-butil 2–fluorfenilcarbamato (de la etapa 1) (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,25 M) a –78°C en una atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, tert-butil litio, 1,7 M (2,4 eq.). La reacción se entibió hasta –40°C lentamente en un período de tiempo de 2 horas, y se agregó trimetil borato puro (3,8 eq.). La reacción se entibió hasta temperatura ambiente en un período de tiempo de 30 minutos. Se agregó lentamente una solución acuosa de NaOH, 1 N, a la reacción, y esta se agitó durante 15 minutos. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se acidificó con HCl, 3 N, con el fin de disolver los sólidos. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Los sólidos resultantes se agitaron en 1:1 de éter/hexano, se filtraron y se secaron. Los sólidos se llevaron a la siguiente etapa sin otra purificación.

Etapa 3: 7–fluorbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina

- 15 Una solución de ácido 2–(tert-butoxicarbonilamino)–3–fluorfenilbórico (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3–bromopicolino–nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil–fosfina)paladio (5 % en moles) y solución acuosa, 2 N, de carbonato de potasio (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Después del trabajo, el producto bruto se suspendió en tolueno caliente, se centrifugó (2500 r. p. m., 5 min), y se eliminó el sobrenadante. Se repitieron las etapas de suspensión, centrifugación y eliminación del sobrenadante con acetato de etilo caliente, éter y hexano de manera de obtener un sólido puro. ¹H RMN (acetona d–6): δ 9,04 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86–7,90 (dd, 1H), 7,28–7,34 (m, 2H), 6,9 (br, 2H). LRMS [M + H] = 214,1.

25 Ejemplo 12.

8–(Metilsulfonyl)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



Etapa 1: 2–bromo–5–(metilsulfonyl)anilina

- 30 Una solución de 1–bromo–4–(metilsulfonyl)–2–nitrobenceno (1,0 eq.), polvo de hierro (3,0 eq.) y HCl concentrado (1,04 eq.) se mezcló en etanol (0,64 M) y se calentó hasta reflujo. La reacción se agitó durante 24 horas, y se evaporó el solvente. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante la trituración con 1:1 de hexano/éter, con el fin de obtener un sólido de color amarillo claro.

35 Etapa 2: tert-butil 2–bromo–5–(metilsulfonyl)fenilcarbamato

- 40 A una solución de 2–bromo–5–(metilsulfonyl)anilina (de la etapa 1) (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en una atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di–tert-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de acetato de etilo en hexano, con el fin de obtener tert-butil 2–bromo–5–(metilsulfonyl)fenilcarbamato.

Etapa 3: tert-butil 5–(metilsulfonyl)–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenilcarbamato

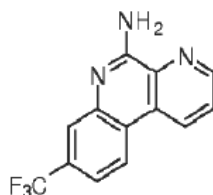
5 Tert-butil 2-bromo-5-(metilsulfonyl)fenilcarbamato (de la etapa 2) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, de manera de obtener un sólido que luego se trituró con 10% de éter/hexano, con el fin de obtener tert-butil 5-(metilsulfonyl)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: 8-(metilsulfonyl)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

10 Una solución de tert-butil 5-(metilsulfonyl)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (de la etapa 3) (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,24 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (4,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de metanol en diclorometano, de modo de obtener un sólido que luego se trituró con 1:1 de hexano/etil acetato, con el fin de lograr 8-(metilsulfonyl)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN (acetona d-6): δ 9,16 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-7,96 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,0 (br, 2H), 3,19 (s, 3H). LRMS [M + H] = 274,1.

Ejemplo 13

8-(Trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: tert-butil 2-bromo-5-(trifluorometil)fenilcarbamato

25 A una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en una atmósfera de N₂ se agregó por goteo NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-tert-butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en hexano, con el fin de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: tert-butil 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamato

35 Tert-butil 2-bromo-5-(trifluorometil)fenilcarbamato (de la etapa 1) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de éter en hexano, con el fin de obtener un producto impuro que se llevó a la siguiente etapa sin otra purificación.

Etapa 3: 8-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

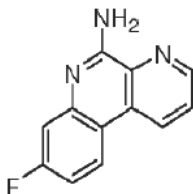
45 Una solución de tert-butil 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamato (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3-bromopicolino-nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,24 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (4,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄

anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–40% de acetato de etilo en tolueno, con el fin de obtener un sólido que se trituró con 10% de acetato de etilo en hexano, para lograr 8–(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina. ¹H RMN (acetona d–6): δ 9,13 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,91–7,94 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,9 (br, 2H). LRMS [M + H] = 264,1.

5

Ejemplo 14

8–Fluorbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



Etapa 1: tert-butil 2–bromo–5–fluorfenilcarbamato

- 10 A una solución de 2–bromo–5–fluoranilina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en una atmósfera de N₂ se agregó por goteo NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di–tert–butil dicarbonato en tetrahidrofurano. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr el producto en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 15

Etapa 2: tert-butil 5–fluor–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenilcarbamato

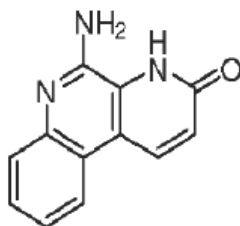
- 20 Tert-butil 2–bromo–5–fluorfenilcarbamato (de la etapa 1) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'–octametil–2,2'–bi(1,3,2–dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de éter en hexano con el fin de obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo.
- 25

Etapa 3: 8–fluorbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina.

- 30 Una solución de tert-butil 5–fluor–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenilcarbamato (de la etapa 2) (1,0 eq.) y 3–bromopicolino–nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,24 M) se mezcló con tetraquis(trifenil–fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (4,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–40% de acetato de etilo en tolueno, con el fin de obtener un sólido que luego se trituró con 10% de acetato de etilo en hexano para lograr 8–fluorbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina. ¹H RMN (acetona d–6): δ 9,00 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,46–8,50 (dd, 1H), 7,83–7,87 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,9 (br, 2H). LRMS [M + H] = 214,1.
- 35

Ejemplo 15

5–Aminobenzo[f][1,7]naftiridin–3(4H)–ona



Etapa 1: 3-bromo-2-cianopiridina 1-óxido

5 A una solución de 3-bromopicolinonitrilo (1,0 eq.) en cloroformo (0,3 M) se agregó ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) al 77% (1,8 eq.) y se calentó a 60°C durante 2 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó Ca(OH)₂ (2,5 eq.), y el precipitado resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con 5% de metanol en diclorometano. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo varias veces con 3% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se agitó en hexano caliente/acetato de etilo (1:1), se filtró y se secó con el fin de obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

10 Etapa 2: 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo

15 Una solución de 3-bromo-2-cianopiridina 1-óxido (de la etapa 1) en anhídrido acético (0,5 M) se calentó a 150°C durante 24 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-90% de acetato de etilo en hexano, de manera de obtener el O-acetato, que se hidrolizó en NaOH, 2 N/metanol (1:1, 0,2 M) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua y se acidificó con ácido cítrico al 5%. El precipitado de color amarillo pálido se filtró y se lavó con 9:1 de hexano/acetato de etilo y éter con el fin de lograr 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo.

Etapa 3: 3-bromo-6-(tert-butildimetilsililoxi)picolinonitrilo

20 Una solución de 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo (de la etapa 2) (1,0 eq.), tert-butildimetilsililcloruro (TBSCl) (1,8 eq.) e imidazol (2,5 eq.) en DMF (0,2 M) se calentó hasta 60°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-20% de acetato de etilo en hexano. con el fin de lograr 3-bromo-6-(tert-butildimetilsililoxi)picolinonitrilo.

25 Etapa 4: 3-(tert-butildimetilsililoxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

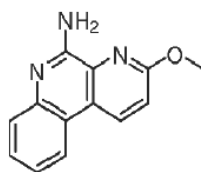
30 Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-bromo-6-(tert-butildimetilsililoxi)picolinonitrilo (de la etapa 3) (1,0 eq.) en tolueno/etanol (10:1, 0,2 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr un sólido.

35 Etapa 5: 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3(4H)-ona

40 A una solución de 3-(tert-butildimetilsililoxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa 4) (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,05 M) se agregaron fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) (1,0 eq.) y ácido acético (1,0 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos, y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se suspendió en agua y se neutralizó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH 7. Se filtraron los sólidos, se lavaron con acetona, y se secaron, con el fin de lograr 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3(4H)-ona. ¹H RMN (DMSO d-6): δ 8,59 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37-7,41 (dd, 1H), 7,23-7,27 (dd, 1H), 6,88 (br, 2H), 6,79 (d, 1H). LRMS [M + H] = 212,1.

Ejemplo 16.

3-Metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-bromo-6-metoxipicolinonitrilo

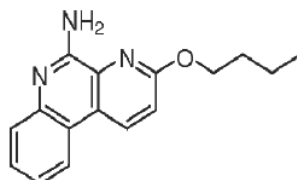
- 5 Una solución de 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo (del Ejemplo 15/Etapa 2) (1,0 eq.), carbonato de plata (1,3 eq.), y yodometano (1,2 eq.) en tolueno (0,2 M) se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3-bromo-6-metoxipicolinonitrilo.

Etapa 2: 3-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

- 10 Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-bromo-6-metoxipicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se
- 15 concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (acetona d-6): δ 8,91 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51-7,53 (dd, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,65 (br, 2H), 4,11 (s, 3H). LRMS [M + H] = 226,1.

Ejemplo 17

- 20 3-Butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-bromo-6-butoxipicolinonitrilo

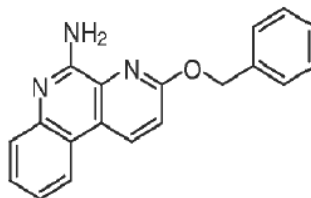
- 25 Una solución de 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo (del Ejemplo 15/Etapa 2) (1,0 eq.), carbonato de potasio (1,3 eq.) y 1-yodobutano (1,2 eq.) en acetona (0,3 M) se agitó a 70°C durante la noche. El solvente se concentró al vacío, y el residuo resultante se recogió en agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-30% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr un sólido incoloro.

Etapa 2: 3-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

- 30 Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-bromo-6-butoxipicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las
- 35 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en metanol, con el fin de lograr 3-butoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (acetona d-6): δ 8,91 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48-7,52 (dd, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,51 (br, 2H), 6,55 (t, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,00 (t, 3H). LRMS [M + H] = 268,1.

Ejemplo 18

3-(Benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 6-(benciloxi)-3-bromopicolinonitrilo

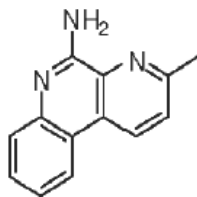
- 5 Una solución de 3-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo (del Ejemplo 15/Etapa 2) (1,0 eq.), carbonato de plata (1,3 eq.) y bromuro de bencilo (1,2 eq.) en tolueno (0,16 M) se agitó en la oscuridad a 50°C durante la noche. El solvente se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-20% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 6-(benciloxi)-3-bromopicolinonitrilo.

Etapa 2: 3-(benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

- 10 Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 6-(benciloxi)-3-bromopicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 % en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3-(benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (acetona d-6): δ 8,95 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,49-7,53 (dd, 1H), 7,30-7,44 (m, 5H), 6,61 (br, 2H), 5,64 (s, 2H). LRMS [M + H] = 302,1.
- 15
- 20

Ejemplo 19

3-Metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 5-bromo-2-metilpiridina 1-óxido

- 25 A una solución de 5-bromo-2-metilpiridina (1,0 eq.) en cloroformo (0,38 M) se agregó ácido meta-cloroperbenzoico al 77% (mCPBA) (4,0 eq.) y se calentó a 60°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó Ca(OH)₂ (5,3 eq.), y el precipitado resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con 3:1 de CHCl₃/metanol. El filtrado se concentró al vacío de manera de obtener un sólido, que se agitó en 30% de acetato de etilo en hexano y se filtró con el fin de lograr el N-óxido deseado. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr más del N-óxido deseado. Los dos lotes se combinaron y se llevaron a la siguiente etapa.
- 30

Etapa 2: 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo

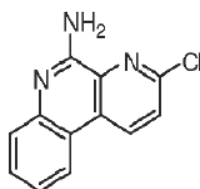
- 35 A una solución de 5-bromo-2-metilpiridina 1-óxido (de la etapa 1) (1,0 eq.) en acetonitrilo (0,2 M) se agregaron cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (4,0 eq.) y trietilamina (3,0 eq.). La reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se concentró al vacío, y el residuo se purificó por medio de un sistema Combiflash® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo.

Etapa 3: 3-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo (de la etapa 2) (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-70% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (metanol d-4): δ 8,85 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,34-7,38 (dd, 1H), 2,76 (s, 3H). LRMS [M + H] = 210,1.

Ejemplo 20

3-Clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



15 Etapa 1: 5-bromo-2-cloropiridina 1-óxido

A una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (1,0 eq.) en cloroformo (0,38 M) se agregó ácido meta-cloroperbenzoico al 77% (mCPBA) (4,0 eq.) y se calentó a 60°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó Ca(OH)₂ (5,3 eq.), y el precipitado resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con 3:1 de CHCl₃/metanol. El filtrado se concentró al vacío con el fin de lograr un sólido, que se agitó en 30% de acetato de etilo en hexano y se filtró, de modo de obtener el N-óxido deseado. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por medio de un sistema Combiflash® (ISCO) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr más del N-óxido deseado. Los dos lotes se combinaron y se llevaron a la siguiente etapa.

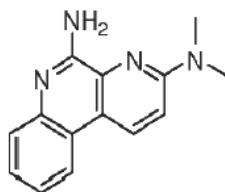
Etapa 2: 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo

A una solución de 5-bromo-2-cloropiridina 1-óxido (de la etapa 1) (1,0 eq.) en acetonitrilo (0,2 M) se agregaron cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (4,0 eq.) y trietilamina (3,0 eq.). La reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se concentró al vacío, y el residuo se purificó por medio de un sistema Combiflash® (ISCO) usando 0-40% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo.

Etapa 3: 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo (de la etapa 2) (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr un sólido que luego se trituró con 10% de acetato de etilo en hexano, de modo de obtener 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN (acetona d-6): δ 9,10 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,35-7,39 (dd, 1H), 6,67 (br, 2H). LRMS [M + H] = 230,1.

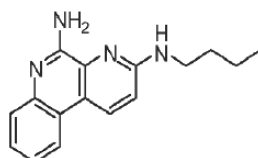
Ejemplo 21N³,N³-Dimetilbenzo[f][1,7]naftiridina-3,5-diamina



- 5 Una solución de 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 20) (1,0 eq.) se disolvió en 40% de dimetilamina acuosa (0,26 M) y se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-90% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr N³,N³-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridina-3,5-diamina. ¹H RMN (metanol d-4): δ 8,63 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41-7,45 (dd, 1H), 7,29-7,33 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,26 (s, 6H). LRMS [M + H] = 239,1.

Ejemplo 22

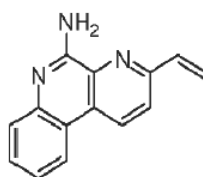
N³-Butilbenzo[f][1,7]naftiridina-3,5-diamina



- 10 Una solución de 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 20) (1,0 eq.) se disolvió en n-butilamina (0,1 M) y se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-90% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr N³-butilbenzo[f][1,7]naftiridina-3,5-diamina. ¹H RMN (metanol d-4): δ 8,42 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38-7,42 (dd, 1H), 7,25-7,29 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,48 (t, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). LRMS [M + H] = 267,2.

Ejemplo 23

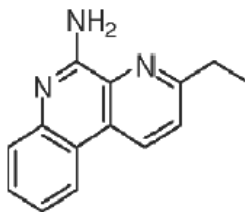
3-Vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 20 Una solución de 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 20) (1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.) en tolueno/etanol (4:1, 0,1 M) se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano de manera de obtener un sólido, que luego se trituró con 10% de acetato de etilo en hexano con el fin de lograr 3-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN (acetona d-6): δ 8,99 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,30-7,35 (dd, 1H), 7,03-7,10 (dd, 1H), 6,77 (br, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,66 (d, 1H). LRMS [M + H] = 222,1.

Ejemplo 24

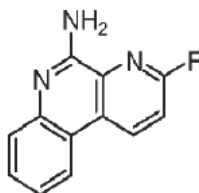
3-Etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 A una solución de 3-vinilbenzo[f][1,7]naphiridin-5-amina (Ejemplo 23) en acetato de etilo/etanol (1:1, 0,07 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar 3-etilbenzo[f][1,7]naphiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (acetona d-6): δ 8,93 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51–7,55 (dd, 1H), 7,30–7,34 (dd, 1H), 6,55 (br, 2H), 6,03 (q, 2H), 1,41 (t, 3H). LRMS [M + H] = 224,1.

Ejemplo 25

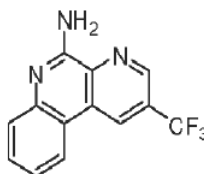
3-Fluorbenzo[f][1,7]naphiridin-5-amina



- 10 Una solución de 3-clorobenzo[f][1,7]naphiridin-5-amina (Ejemplo 20) (1,0 eq.), fluoruro de potasio (3,0 eq.) y 18-corona-6 (0,2 eq.) en N-metilpirrolidona (NMP) (0,4 M) se calentó en un reactor de microondas a 210°C durante 80 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción bruta se purificó por medio de la HPLC usando 10–50% de acetonitrilo en agua, a fin de lograr 3-fluorbenzo[f][1,7]naphiridin-5-amina. ^1H RMN (acetona d-6): δ 11,40 (br, 2H), 9,38–9,42 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,89–7,92 (dd, 1H), 7,81–7,83 (m, 2H), 7,59–7,66 (m, 1H). LRMS [M + H] = 214,1.
- 15

Ejemplo 26

2-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naphiridin-5-amina

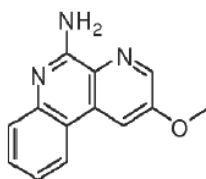


- 20 Etapa 1: 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinaldehído oxima
- Una solución de 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinaldehído (1,0 eq.), clorhidrato de hidroxilamina (5,0 eq.) y piridina (4,0 eq.) en etanol se calentó hasta 95°C y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío, con el fin de lograr un sólido que se llevó a la siguiente etapa sin otra purificación.
- 25 Etapa 2: 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinonitrilo
- Una solución de 3-cloro-5-(trifluorometil)picolinaldehído oxima (1,0 eq.) y reactivo de Burgess (1,5 eq.) en tetrahidrofurano (0,5 M) se calentó hasta 65°C y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío, con el fin de lograr un sólido que se llevó a la siguiente etapa sin otra purificación.
- 30 Etapa 3: 2-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naphiridin-5-amina

Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-cloro-5-(trifluormetil)picolinonitrilo (de la etapa 2) (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2-(trifluormetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN (acetona d-6): δ 9,44 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,84 (br, 2H). LRMS [M + H] = 264,2.

Ejemplo 27

2-Metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-cloro-5-metoxipicolinonitrilo

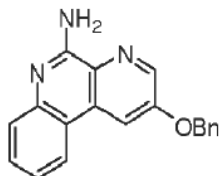
A una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.) en dimetil formamida (DMF) (0,5 M) se agregó metóxido de sodio (1,5 eq.), y la mezcla se calentó hasta 75°C. Después de agitar durante 14 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado tres veces, con agua, dos veces, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 15% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr una mezcla de dos regioisómeros metoxi, uno de los cuales fue el producto deseado. La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin otra purificación.

Etapa 2: 2-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-cloro-5-metoxipicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 50-100% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Ejemplo 28

2-(Benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-(benciloxi)-5-bromopiridina

Una solución de 5-bromopiridin-3-ol (1,0 eq.), bromuro de bencilo (1,2 eq.) y carbonato de plata (1,3 eq.) en tolueno (0,1 M) se calentó hasta 50°C y se agitó durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío hasta obtener un residuo, que se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 20% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3-(benciloxi)-5-bromopiridina.

Etapa 2: 3-(benciloxi)-5-bromopiridina 1-óxido

Una solución de 3-(benciloxi)-5-bromopiridina (de la etapa 1) (1,0 eq.) y ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (4,0 eq.) en diclorometano (0,1 M) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3-(benciloxi)-5-bromopiridina 1-óxido.

Etapa 3: 5-(benciloxi)-3-bromopicolinonitrilo

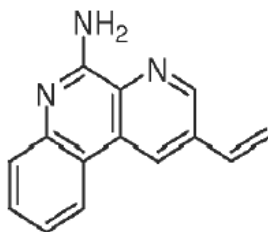
A una solución de 53-(benciloxi)-5-bromopiridina 1-óxido (de la etapa 2) (1,0 eq.) en acetonitrilo (0,2 M) se agregaron cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (4,0 eq.) y trietilamina (3,0 eq.). La reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se concentró al vacío, y el residuo se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr una mezcla de dos regioisómeros benzoxi, uno de los cuales fue el producto deseado. La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin otra purificación.

Etapa 4: 2-(benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 5-(benciloxi)-3-bromopicolinonitrilo (de la etapa 3) (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con 2% de metanol en diclorometano y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 50-100% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2-(benciloxi)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN (acetona d-6): δ 8,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59-7,56 (d, 2H), 7,46-7,42 (dd, 2H), 7,40-7,37 (d, 1H), 7,20-7,15 (dd, 1H), 7,12-7,09 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 6,77-6,73 (dd, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,74 (br, 2H). LRMS [M + H] = 302,3.

Ejemplo 29

2-Vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-cloro-5-vinilpicolinonitrilo

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (3,4 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M), se agitó a 95°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr un sólido de color blanco.

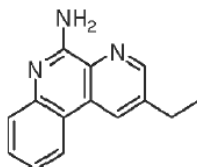
Etapa 2: 2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-cloro-5-vinilpicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (metanol-d4 -

CDCl_3 : δ 8,87 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,49–7,58 (m, 2H), 7,32 (dt, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,54 (d, 1H). LRMS [M + H] = 222,1.

Ejemplo 30

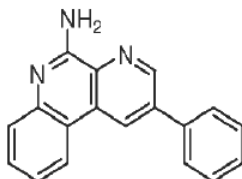
2-Etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



5
A una solución de 2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 29) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido. ^1H RMN (metanol- d_4): δ 8,78–8,81 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,55 – 7,63 (m, 2H), 7,35 – 7,40 (m, 1H), 2,97 (q, 2H), 1,43 (t, 2H). LRMS [M + H] = 224,1.

Ejemplo 31

2-Fenilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



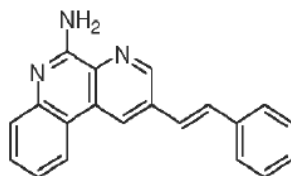
15
Etapa 1: 3-cloro-5-fenilpicolinonitrilo
Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (3,4 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M) se agitó a 100°C durante 2 horas, luego, a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr un sólido de color blanco.

25 Etapa 2: 2-fenilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

30 Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3-cloro-5-fenilpicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2-fenilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (dmso- d_6): δ 9,13 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,43–7,56 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,13 (bs, 2H). LRMS [M + H] = 272,2.

35 Ejemplo 32

(E)-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: (E)-3-cloro-5-estirilpicolinonitrilo

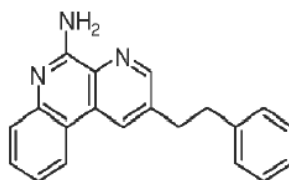
Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-estiril-1,3,2-dioxaborolano (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (3,4 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M) se agitó a 100°C durante 2 horas, luego, a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr un sólido de color blanco.

Etapa 2: (E)-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y (E)-3-cloro-5-estirilpicolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr (E)-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color marrón. ¹H RMN (dmso-d₆): δ 9,22 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,46- 7,56 (m, 3H), 7,70 (t, 2H), 7,26- 7,32 (m, 2H), 7,08 (bs, 2H). LRMS [M + H] = 298,2.

Ejemplo 33

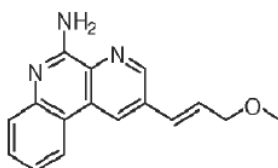
2-Fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



A una solución de (E)-2-estirilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 32) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío, y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano con el fin de lograr 2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,03 - 7,32 (m, 6H), 6,16 (bs, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,97 (t, 2H). LRMS [M + H] = 300,1.

Ejemplo 34

(E)-2-(3-Metoxiprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: (E)-3-cloro-5-(3-metoxiprop-1-enil)picolinonitrilo

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (3,4 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M), se agitó a 100°C durante 2 horas, luego, a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr (E)-3-cloro-5-(3-metoxiprop-1-enil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

5

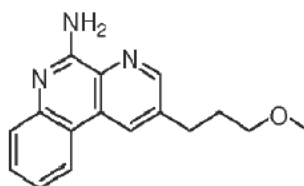
10 Etapa 2: (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y (E)-3-cloro-5-(3-metoxiprop-1-enil)picolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano con el fin de lograr (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (dmsó-d₆): δ 9,24 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,11 (bs, 2H), 6,86-7,00 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,36 (s, 3H). LRMS [M + H] = 266,2.

15

20 Ejemplo 35

2-(3-Metoxipropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



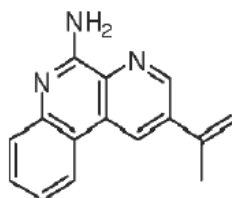
A una solución de (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 34) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío, y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2-(3-metoxipropil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,64 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,56 (bs, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H). LRMS [M + H] = 268,1.

25

30

Ejemplo 36

2-(Prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-cloro-5-(prop-1-en-2-il)picolinonitrilo

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (3,4 eq.) en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M) se agitó a 100°C durante 2 horas, luego, a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la

40

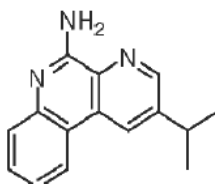
5 cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3–cloro–5–(prop–1–en–2–il)picolinonitrilo como un sólido de color blanco.

Etapa 2: 2–(prop–1–en–2–il)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina

5 Una solución de ácido 2–(tert–butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3–cloro–5–(prop–1–en–2–il)picolinonitrilo (de la etapa 1) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil–fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2–(prop–1–en–2–il)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (dmsó–d₆): δ 9,03 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,47– 7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (bs, 2H) 5,80 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,27 (s, 3H). LRMS [M + H] = 236,2.

Ejemplo 37

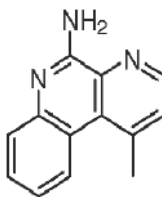
2–Isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



15 A una solución de 2–(prop–1–en–2–il)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina (Ejemplo 36) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío, y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2–isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,02 (bs, 2H), 3,15 (septete, 1H), 1,37 (d, 6H). LRMS [M + H] = 238,2.

Ejemplo 38

25 1–Metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



Etapa 1: 5–bromo–2–cloro–4–metilpiridina 1–óxido.

30 Una solución de 5–bromo–2–cloro–4–metilpiridina (1,0 eq.) y ácido meta–cloroperbenzoico (mCPBA) (2,5 eq.) en cloroformo (0,1 M) se agitó a 50°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó Ca(OH)₂ (2,5 eq.) a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró y se lavó con 5% de metanol en diclorometano y acetato de etilo. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío hasta obtener un sólido pálido, que se llevó a la siguiente etapa sin otra purificación.

Etapa 2: 3–bromo–6–cloro–4–metilpicolinonitrilo

35 A una solución de 5–bromo–2–cloro–4–metilpiridina 1–óxido (de la etapa 1) (1,0 eq.) en acetonitrilo (0,2 M) se agregaron TMSCN (4,0 eq.) y trietilamina (3,0 eq.). La reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se concentró al vacío, y el residuo se purificó por medio de un

sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3–bromo–6–cloro–4–metilpicolinonitrilo.

Etapa 3: 3–cloro–1–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina.

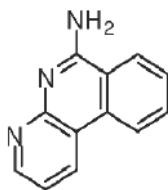
- 5 Una solución de ácido 2–(tert-butoxicarbonilamino)fenilbórico (1,0 eq.) y 3–bromo–6–cloro–4–metilpicolinonitrilo (de la etapa 2) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil–fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3–cloro–1–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (dmsó-d₆): δ 8,44 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50–7,58 (m, 2H), 7,02 (bs, 2H), 2,98 (s, 3H). LRMS [M + H] = 244,1.

Etapa 4: 1–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina.

- 15 A una solución de 3–cloro–1–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina (de la etapa 3) en acetato de etilo/metanol (1:2, 0,03 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). El recipiente de reacción se sacudió en un aparato Parr de hidrógeno bajo 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno, durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 1–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,63 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,20 (bs, 2H), 3,01 (s, 3H). LRMS [M + H] = 210,1.

20 Ejemplo 39

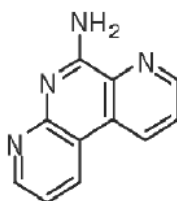
Benzo[c][1,8]naftiridin–6–amina



- 25 Una solución de tert-butil 3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–ilcarbamato (1,0 eq.) y 2–bromobenzonitrilo (1,0 eq.), tetraquis(trifenil–fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr benzo[c][1,8]naftiridin–6–amina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (metanol–d₄): δ 8,88 (dd, 1H), 8,67–8,63 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,74 (dt, 1H), 7,36 (dd, 1H). LRMS [M + H] = 196,1.

Ejemplo 40

Pirido[3,2–f][1,7]naftiridin–6–amina



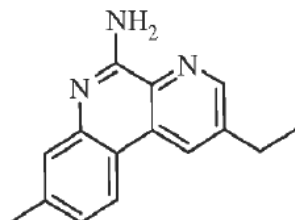
- 35 Una solución de tert-butil 3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–ilcarbamato (1,0 eq.) y 3–bromopicolinonitrilo (1,0 eq.), tetraquis(trifenil–fosfina)paladio (5 % en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato

40

de etilo en hexano, con el fin de lograr pirido[3,2-f][1,7]naftiridin-6-amina como un sólido de color blanco. ^1H RMN (dmsó-d₆): δ 9,14 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,30 (dd, 1H). LRMS [M + H] = 197.

Ejemplo 41

5 2-Etil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 8-metil-2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

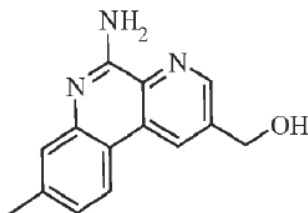
10 Una solución de tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/etapa 2) (1,0 eq.) y 3-cloro-5-vinilpicolinonitrilo (del Ejemplo 29/Etapa 1) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 8-metil-2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: 2-etil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

20 A una solución de 8-metil-2-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2-etil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (CDCl₃): δ 8,61 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,00 (bs, 2H), 2,84 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,33 (t, 3H). LRMS [M + H] = 238,1.

Ejemplo 42

25 (5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol



Etapa 1: etil 5-cloro-6-cianonicotinato

30 Una solución de etil 5,6-dicloronicotinato (1 eq), cianuro de zinc (0,75 eq.) y tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,10 eq.) en DMF (0,3 M) se desgaseó y luego se calentó a 100°C durante 3 horas. Se eliminó el solvente al vacío, de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr etil 5-cloro-6-cianonicotinato como un sólido de color blanco.

Etapa 2: etil 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridina-2-carboxilato

35 Una solución de tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/etapa 2) (1,0 eq.) y etil 5-cloro-6-cianonicotinato (de la etapa anterior) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en

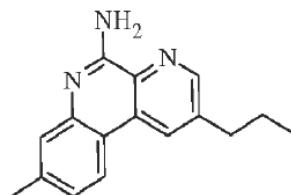
moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr etil 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridina-2-carboxilato.

Etapa 3: 2-etil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

A una solución agitada de etil 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridina-2-carboxilato (de la etapa anterior) en THF (0,2 M) enfriada en un baño de hielo-agua se agregó una solución, 1 N, de superhidruro en THF (10 eq.). Al terminar la reacción, la reacción se apagó con HCl, 1 N, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr (5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,00 (bs, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 240,1.

Ejemplo 43

8-Metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.



Etapa 1: (E)-3-cloro-5-(prop-1-enil)picolinonitrilo.

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 % en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (3,4 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,04 M), se agitó a 95°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr un sólido de color blanco de (E)-3-cloro-5-(prop-1-enil)picolinonitrilo.

Etapa 2: (E)-8-metil-2-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

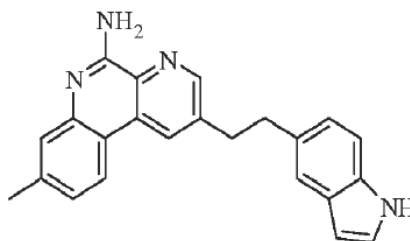
Una solución de tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,0 eq.) y (E)-3-cloro-5-(prop-1-enil)picolinonitrilo (de la etapa previa) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr (E)-8-metil-2-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

A una solución de (E)-8-metil-2-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,59 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,94 (bs, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). LRMS [M + H] = 252,1.

Ejemplo 44

2-(2-(1H-Indol-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 5-((trietilsilil)etnil)-1H-indol.

5 A un vial de centelleo se agregaron *o*-yodo-1H-indol (1,1 eq.), trietil(etnil)silano (1 eq.), trietilamina (5 eq.) y DMF anhidra (0,2 M). El vial se sometió al vacío y se inundó con nitrógeno tres veces. Se agregaron CuI (0,1 eq.) y bis(trifenilfosfina)dicloro-paladio(II) (0,1 eq.). El vial se selló y se calentó a 60°C durante la noche. Al terminar la reacción según el control de TLC, el contenido del vial se cargó en una columna de gel de sílice pretratada con hexanos. La columna se lavó con hexanos y dietil éter hasta recoger todos los eluyentes que contenían producto. La cuidadosa destilación de los hexanos y el éter usando un evaporador giratorio con mínimo calentamiento logró el producto 5-((trietilsilil)etnil)-1H-indol en forma de un aceite incoloro, que se llevó directamente a la siguiente etapa.

10 Etapa 2: 5-etnil-1H-indol

15 Una solución agitada de 5-((trietilsilil)etnil)-1H-indol (de la etapa previa) en THF (0,2 M), enfriada a 0°C, se trató con una solución (0,5 eq.) de fluoruro de tetrabutilamonio, por goteo. La mezcla de reacción se tornó negra, y continuó en agitación durante 30 minutos antes de entibiar hasta t. a. TLC mostró la conversión completa. La reacción se apagó con agua y se extrajo con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron usando un evaporador giratorio con mínimo calentamiento. La cromatografía (gel de sílice, dietil éter) logró el producto 5-etnil-1H-indol en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: 5-((1H-indol-5-il)etnil)-3-cloropicolinonitrilo

20 A un matraz de base redonda cubierto con un tabique se agregaron 5-etnil-1H-indol (de la etapa previa) (1,1 eq.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (1 eq.), trietilamina (5 eq.) y DMF anhidra (0,2 M). El matraz se sometió al vacío y se inundó con nitrógeno tres veces. Se agregaron CuI (0,05 eq.) y bis(trifenilfosfina)dicloro-paladio (II) (0,05 eq.). El tabique se reemplazó con un condensador de reflujo, y el matraz se calentó a 60°C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Al terminar la reacción según el control de TLC, el contenido del matraz se cargó en una columna de gel de sílice grande pretratada con hexanos. La cromatografía instantánea (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1:4%)) logró el producto 5-((1H-indol-5-il)etnil)-3-cloropicolinonitrilo.

25 Etapa 4: 2-((1H-indol-5-il)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

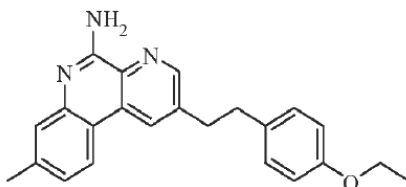
30 A un matraz de base redonda con un condensador de reflujo se agregaron 5-((1H-indol-5-il)etnil)-3-cloropicolinonitrilo (de la etapa previa) (1 eq.), tert-butil 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,25 eq.), K₃PO₄ (2 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,05 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,1 eq.). Se agregaron *n*-butanol y agua (5:2, 0,2 M), y se desgaseó el contenido (vacío, seguido de inundación de nitrógeno) tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en nitrógeno a 100°C durante la noche, en un baño de aceite. Se enfrió el contenido y se recogió en 200 ml de agua, y luego se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-50% de EtOAc en CH₂Cl₂) logró el producto 2-((1H-indol-5-il)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

35 Etapa 5: 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

40 A un matraz de base redonda se agregó 2-((1H-indol-5-il)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1 eq.) con una barra agitadora. Se agregaron etanol y cloruro de metileno (1:2, 0,2 M), seguidos de paladio sobre carbón (polvo activado, húmedo, 10% sobre carbón, 0,1 eq.). El contenido se sometió al vacío, y luego se inundó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y la almohadilla de celite se lavó subsiguientemente con cloruro de metileno y EtOAc, hasta que el filtrado no tuvo absorción de UV. Los lavados orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-50% de EtOAc en CH₂Cl₂) logró el producto 2-(2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,01 (bs, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS [M + H] = 353,2.

Ejemplo 45

2-(4-Etoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-cloro-5-((4-etoxifenil)etnil)picolinonitrilo

5 A un matraz de base redonda cubierto con un tabique se agregaron 1-etoxi-4-etnilbenceno (1,1 eq.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (1 eq.), trietilamina (5 eq.) y DMF anhidra (0,2 M). El matraz se sometió al vacío y se inundó con nitrógeno tres veces. Se agregaron CuI (0,05 eq.) y bis(trifenilfosfina)dicloro-paladio (II) (0,05 eq.). El tabique se reemplazó con un condensador de reflujo, y el matraz se calentó a 60°C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Al terminar la reacción según el control de TLC, el contenido del matraz se cargó en una columna de gel de sílice grande pretratada con hexanos. La cromatografía instantánea (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1:4%)) logró el producto 3-cloro-5-((4-etoxifenil)etnil)picolinonitrilo.

Etapa 2: 2-((4-etoxifenil)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

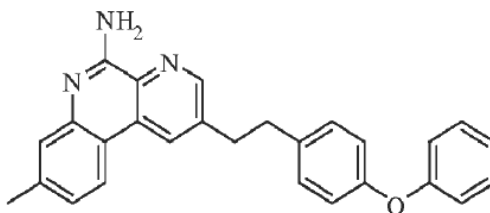
15 A un matraz de base redonda con condensador de reflujo se agregaron 3-cloro-5-((4-etoxifenil)etnil)picolinonitrilo (de la etapa previa) (1 eq.), tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,25 eq.), K₃PO₄ (2 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,05 eq.), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,1 eq.). Se agregaron n-butanol y agua (5:2, 0,2 M), y el contenido se desgaseó (vacío, seguido de inundación de nitrógeno) tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en nitrógeno a 100°C durante la noche, en un baño de aceite. El contenido se enfrió y se recogió en 200 ml de agua, y luego se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-50% de EtOAc en CH₂Cl₂) logró el producto 2-((4-etoxifenil)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

Etapa 3: 2-(4-etoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

25 A un matraz de base redonda se agregó 2-((4-etoxifenil)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1 eq.) con una barra agitadora. Se agregaron etanol y cloruro de metileno (1:2, 0,2 M), seguidos de paladio sobre carbón (polvo activado, húmedo, 10% en carbón, 0,1 eq.). Los contenidos se desgasearon al vacío seguido de la inundación de hidrógeno (tres veces). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y la almohadilla de celite se lavó subsiguientemente con cloruro de metileno y EtOAc, hasta que el filtrado no tuvo absorción de UV. Los lavados orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-50% de EtOAc en CH₂Cl₂) logró el producto en forma de un sólido de color amarillo. La recristalización adicional usando tolueno logró el producto 2-(4-etoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un cristal fino de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,52 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 5,95 (bs, 2H), 3,93 (q, 2H), 3,11 - 3,05 (dd, 2H), 2,95 - 2,90 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,33 (t, 3H). LRMS [M + H] = 358,2.

Ejemplo 46

35 8-Metil-2-(4-fenoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-cloro-5-((4-fenoxifenil)etnil)picolinonitrilo.

Se preparó 3-cloro-5-((4-fenoxifenil)etnil)picolinonitrilo a partir de 1-etnil-4-fenoxibenceno (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45, Etapa 1.

Etapa 2: 8-metil-2-((4-fenoxifenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

Se preparó 8-metil-2-((4-fenoxifenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-((4-fenoxifenil)etnil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45, etapa 2.

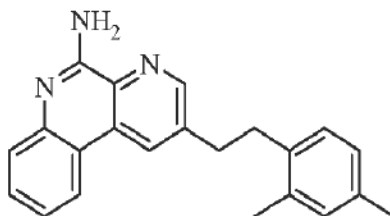
5 Etapa 3: 8-metil-2-(4-fenoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Se preparó 8-metil-2-(4-fenoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 8-metil-2-((4-fenoxifenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45, etapa 3. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,07 – 6,84 (m, 8H), 6,00 (bs, 2H), 3,13 – 3,08 (dd, 2H), 2,99 – 2,94 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H). LRMS [M + H] = 406,2.

10

Ejemplo 47

2-(2,4-Dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: ((2,4-dimetilfenil)etnil)triethylsilano

15 Se preparó ((2,4-dimetilfenil)etnil)triethylsilano a partir de 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 1.

Etapa 2: 1-etnil-2,4-dimetilbenceno

Se preparó 1-etnil-2,4-dimetilbenceno a partir de ((2,4-dimetilfenil)etnil)triethylsilano (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 2,

20 Etapa 3: 3-cloro-5-((2,4-dimetilfenil)etnil)picolinonitrilo

Se preparó 3-cloro-5-((2,4-dimetilfenil)etnil)picolinonitrilo a partir de 1-etnil-2,4-dimetilbenceno (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 3,

Etapa 4: 2-((2,4-dimetilfenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

25 Se preparó 2-((2,4-dimetilfenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-((2,4-dimetilfenil)etnil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 4.

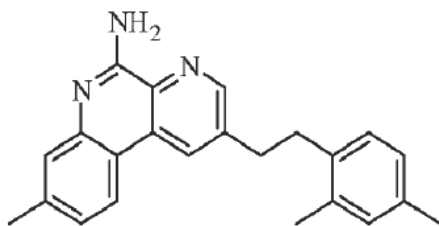
Etapa 5: 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Se preparó 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((2,4-dimetilfenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 5. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,60 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 3H), 6,29 (bs, 2H), 3,04 – 3,10 (dd, 2H), 2,97 – 2,91 (dd, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LRMS [M + H] = 328,2.

30

Ejemplo 48

2-(2,4-Dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 2-((2,4-dimetilfenil)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

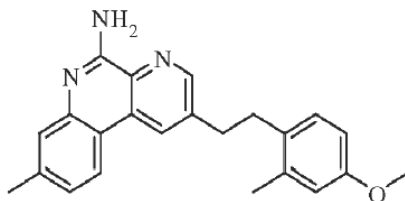
5 Se preparó 2-((2,4-dimetilfenil)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-((2,4-dimetilfenil)etnil)picolinonitrilo (del Ejemplo 47/Etapa 3) y tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 4.

Etapa 2: 2-(2,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

10 Se preparó 2-(2,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-etnil-4-fenoxibenceno (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 5. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,56 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 3H), 6,26 (bs, 2H), 3,08 – 3,02 (dd, 2H), 2,96 – 2,90 (dd, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LRMS [M + H] = 342,2.

Ejemplo 49

2-(4-Metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



15 Etapa 1: 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)picolinonitrilo

Se preparó 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)picolinonitrilo a partir de 1-etnil-4-metoxi-2-metilbenceno (disponible comercialmente), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 44/Etapa 3.

Etapa 2: 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

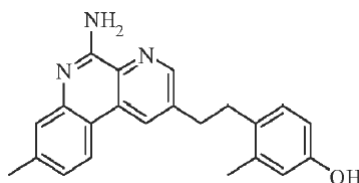
20 Se preparó 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-(4-metoxi-2-metilfenetil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 4.

Etapa 3: 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

25 Se preparó 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 5. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,93 (bs, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,05 – 3,00 (dd, 2H), 2,93 – 2,88 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LRMS [M + H] = 358,2.

Ejemplo 50

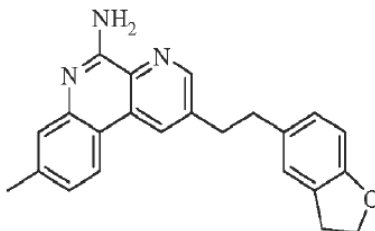
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol



5 A una solución agitada de 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (Ejemplo 49) en cloruro de metileno (0,2 M) en un baño de hielo-agua se agregó una solución, 1 N, de BBr_3 (2 eq.) en CH_2Cl_2 , por goteo. En un período de 30 minutos, la reacción se apagó con metanol y se concentró al vacío, de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-20% de metanol en diclorometano, con el fin de lograr 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenol como un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (bs, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 3,02 - 2,96 (dd, 2H), 2,86 - 2,81 (dd, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 344,2$.

10 Ejemplo 51

2-(2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: ((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)trietilsilano

15 Se preparó ((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)trietilsilano a partir de 5-yodo-2,3-dihidrobenzofurano (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, etapa 1.

Etapa 2: 5-etinil-2,3-dihidrobenzofurano

Se preparó 5-etinil-2,3-dihidrobenzofurano a partir de ((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)trietilsilano (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 2.

Etapa 3: 3-cloro-5-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)picolinonitrilo

20 Se preparó 3-cloro-5-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)picolinonitrilo a partir de 5-etinil-2,3-dihidrobenzofurano (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 3.

Etapa 4: 2-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

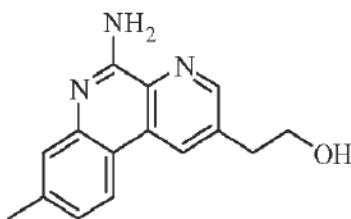
25 Se preparó 2-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-(4-metoxi-2-metilfenil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4.

Etapa 5: 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

30 Se preparó 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 5. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,62 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,05 (bs, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 4H), 3,03 - 2,98 (dd, 2H), 2,54 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 356,2$.

Ejemplo 52

2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etanol



Etapa 1: (Z)-3-cloro-5-(2-etoxivinil)picolinonitrilo

Se preparó (Z)-3-cloro-5-(2-etoxivinil)picolinonitrilo a partir de (Z)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 43/Etapa 1.

5 Etapa 2: (Z)-2-(2-etoxivinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

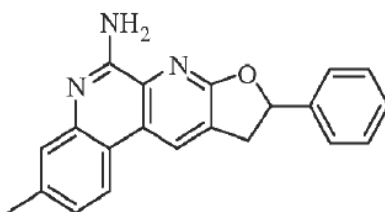
Se preparó (Z)-2-(2-etoxivinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de (Z)-3-cloro-5-(2-etoxivinil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 43/Etapa 2.

Etapa 3: 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etanol.

10 Una solución de (Z)-2-(2-etoxivinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) en una mezcla de 2:5 de HCl conc. y dioxano (0,1 M) se calentó a 60°C durante la noche. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con un exceso de solución saturada de NaHCO₃, y luego, se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se recogieron en THF (0,2 M), y luego se trataron con solución de superhidruro, 1 N, en THF (10 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se trabajó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/Etapa 3, con el fin de lograr 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etanol en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,61 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (bs, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS [M + H] = 254,1.

Ejemplo 53

3-Metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina



20 Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina 1-óxido

Se preparó 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina 1-óxido a partir de 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 19/Etapa 1.

Etapa 2: 3-bromo-6-cloro-5-metilpicolinonitrilo.

25 Se preparó 3-bromo-6-cloro-5-metilpicolinonitrilo a partir de (Z)-3-cloro-5-(2-etoxivinil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 19/Etapa 2.

Etapa 3: 3-bromo-6-cloro-5-(2-hidroxi-2-feniletil)picolinonitrilo

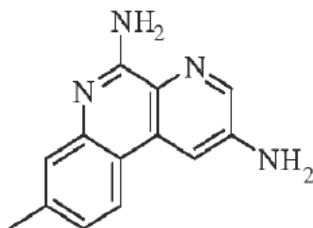
30 Una solución de 3-bromo-6-cloro-5-metilpicolinonitrilo (de la etapa previa) en THF (0,2 M) se enfrió hasta -78°C. Se agregó LDA (solución 2 N, 2 eq.) por goteo. La reacción se mantuvo en agitación a -78°C durante 1 hora, y luego se le añadió benzaldehído (1 eq.). La reacción se mantuvo en agitación a -78°C durante otros 30 minutos, antes de permitir entibiar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los lavados orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 20-50% de EtOAc en hexanos) logró el producto 3-bromo-6-cloro-5-(2-hidroxi-2-feniletil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: 3-metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina

Se preparó 3-metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina a partir de 3-bromo-6-cloro-5-metilpicolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,45 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 5,93 (t, 1H), 5,93 (brs, 2H), 3,86 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 2,44 (s, 3H). LRMS [M + H] = 328,1.

Ejemplo 54

8-Metilbenzo[f][1,7]naftiridina-2,5-diamina



Etapa 1: tert-butil 5,6-dicloropiridin-3-ilcarbamato.

10 A una solución de 5,6-dicloropiridin-3-amina (disponible comercialmente) en THF (0,2 M) agitada a 0°C se agregó (BOC)₂O (1,2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 40°C hasta la conversión completa según el control de TLC. La mezcla de reacción entonces se concentró. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 20–50% de EtOAc en hexanos) del producto bruto logró tert-butil 5,6-dicloropiridin-3-ilcarbamato.

Etapa 2: tert-butil 5-cloro-6-cianopiridin-3-ilcarbamato

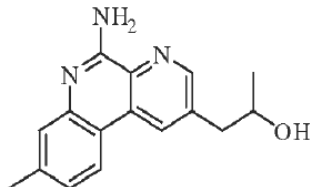
15 Se preparó tert-butil 5-cloro-6-cianopiridin-3-ilcarbamato a partir de tert-butil 5,6-dicloropiridin-3-ilcarbamato (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/Etapa 1.

Etapa 3: 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridina-2,5-diamina

20 Se preparó 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridina-2,5-diamina (como producto menor) junto con tert-butil 5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-ilcarbamato (como producto mayor) a partir de tert-butil 5-cloro-6-cianopiridin-3-ilcarbamato (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 5/Etapa 2. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,99 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). LRMS [M + H] = 225,1.

Ejemplo 55

1-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol



25 Etapa 1: 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo

Se preparó 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo a partir de 2,3-dibromo-5-metilpiridina (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/Etapa 1.

Etapa 2: 3-bromo-5-(2-hidroxipropil)picolinonitrilo

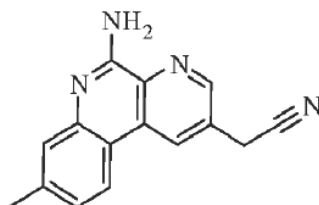
30 Se preparó 3-bromo-5-(2-hidroxipropil)picolinonitrilo a partir de 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo (de la etapa previa) y acetaldehído, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 53/Etapa 3.

Etapa 3: 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol

Se preparó 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol a partir de 3-bromo-5-(2-hidroxiopropil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 53, etapa 4. ^1H RMN (metanol- d_4): δ 8,72 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 2H), 2,97 – 2,90 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,28 (d, 3H). LRMS [M + H] = 268,1.

5 Ejemplo 56

2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetonitrilo



Etapa 1: 2,3-dicloro-5-((metoximetoxi)metil)piridina

10 A una solución agitada de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (disponible comercialmente) en CH_2Cl_2 (0,2 M) a 0°C se agregaron trietilamina (3 eq.) y cloro(metoxi)metano (2 eq.). Después de agitar a 0°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice, 20–50% de EtOAc en hexanos), con el fin de lograr 2,3-dicloro-5-((metoximetoxi)metil)piridina en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: 3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)picolinonitrilo

15 Se preparó 3-cloro-5-((metoximetoxi)metil)picolinonitrilo a partir de 2,3-dicloro-5-((metoximetoxi)metil)piridina (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/Etapa 1.

Etapa 3: 3-cloro-5-(hidroximetil)picolinonitrilo.

20 A una solución agitada de 2,3-dicloro-5-((metoximetoxi)metil)piridina (de la etapa previa) en metanol (0,2 M) se agregó HCl conc. (10 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante la cromatografía (gel de sílice, 20–50% de EtOAc en hexanos) con el fin de lograr 3-cloro-5-(hidroximetil)picolinonitrilo.

Etapa 4: 3-cloro-5-(clorometil)picolinonitrilo

25 A una solución agitada de 3-cloro-5-(hidroximetil)picolinonitrilo (de la etapa previa) en CH_2Cl_2 (0,2 M) a 0°C se agregó cloruro de tionilo (10 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto bruto resultante se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice, 20–50% de EtOAc en hexanos) con el fin de lograr 3-cloro-5-(clorometil)picolinonitrilo en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: 3-cloro-5-(cianometil)picolinonitrilo

30 A una solución de 3-cloro-5-(clorometil)picolinonitrilo (de la etapa previa) en DMSO (0,2 M) se agregó cianuro de sodio (1,25 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 130°C con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se recogió en agua y EtOAc, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 20–50% de EtOAc en hexanos) del producto bruto logró 3-cloro-5-(cianometil)picolinonitrilo.

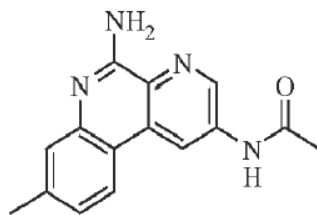
Etapa 6: 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetonitrilo

35 Se preparó 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetonitrilo a partir de 3-cloro-5-(cianometil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4. ^1H RMN (metanol- d_4): δ 8,79 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,15 (d, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS [M + H] = 249,1.

Ejemplo 57

N-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida

40



Etapa 1: N-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida

- 5 A una solución agitada de 5,6-dicloropiridin-3-amina (disponible comercialmente) y trietil amina (3 eq.) en CH_2Cl_2 (0,2 M) a 0°C se agregó cloruro de acetilo (2 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo bruto resultante se purificó mediante la cromatografía (gel de sílice, 20-50% de EtOAc en hexanos) con el fin de lograr N-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida.

Etapa 2: N-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)acetamida

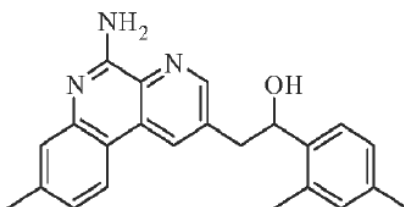
Se preparó N-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)acetamida a partir de N-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/Etapa 1.

10 Etapa 3: N-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida

Se preparó N-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida a partir de N-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)acetamida (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 267,1$.

15 Ejemplo 58

2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol



Etapa 1: 3-bromo-5-(2-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxietil)picolinonitrilo

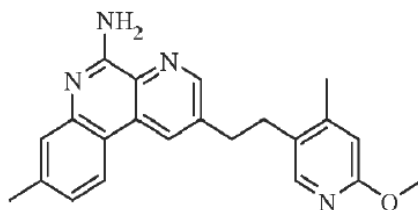
- 20 Se preparó 3-bromo-5-(2-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxietil)picolinonitrilo a partir de 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo (Ejemplo 55/Etapa 1) y 2,4-dimetilbenzaldehído, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 53/Etapa 3.

Etapa 2: 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol

- 25 Se preparó 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol a partir de 3-bromo-5-(2-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxietil)picolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 53/Etapa 4. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,31 (dd, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 358,2$.

Ejemplo 59

2-(2-(6-Metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 2-metoxi-4-metil-5-((trietilsilil)etil)piridina

Se preparó 2-metoxi-4-metil-5-((trietilsilil)etil)piridina a partir de 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 1.

5 Etapa 2: 5-etinil-2-metoxi-4-metilpiridina

Se preparó 5-etinil-2-metoxi-4-metilpiridina a partir de 2-metoxi-4-metil-5-((trietilsilil)etil)piridina (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 2.

Etapa 3: 3-cloro-5-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)picolinonitrilo.

10 Se preparó 3-cloro-5-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)picolinonitrilo a partir de 5-etinil-2-metoxi-4-metilpiridina (de la etapa previa) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 3.

Etapa 4: 2-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

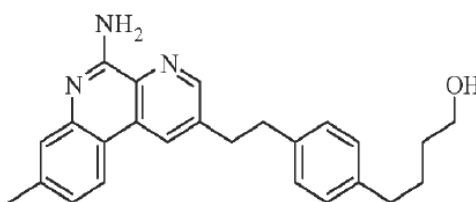
Se preparó 2-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)picolinonitrilo (de la etapa previa) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4.

15 Etapa 5: 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

20 Se preparó 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 5. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,65 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,39 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,17 – 3,11 (dd, 2H), 3,03 – 2,98 (dd, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LRMS [M + H] = 359,2.

Ejemplo 60

4-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol



Etapa 1: 4-(4-((trimetilsilil)etil)fenil)but-3-in-1-ol

25 Se preparó 4-(4-((trimetilsilil)etil)fenil)but-3-in-1-ol a partir de ((4-bromofenil)etil)trimetilsilano (disponible comercialmente) y but-3-in-1-ol (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 1.

Etapa 2: 4-(4-etinilfenil)but-3-in-1-ol

30 Se preparó 4-(4-etinilfenil)but-3-in-1-ol a partir de 4-(4-((trimetilsilil)etil)fenil)but-3-in-1-ol, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 2.

Etapa 3: 5-((4-(4-hidroxi-1-but-il)fenil)etil)-3-metilpicolinonitrilo.

Se preparó 5-((4-(4-hidroxibut-1-ínil)fenil)etínil)-3-metilpicolinonitrilo a partir de 4-(4-etínilfenil)but-3-in-1-ol (de la etapa previa) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 3.

Etapa 4: 4-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etínil)fenil)but-2-in-1-ol

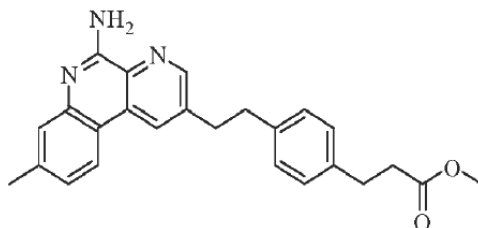
5 Se preparó 4-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etínil)fenil)but-2-in-1-ol a partir de 5-((4-(4-hidroxibut-1-ínil)fenil)etínil)-3-metilpicolinonitrilo (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4.

Etapa 5: 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol

10 Se preparó 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol a partir de 4-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etínil)fenil)but-2-in-1-ol (de la etapa previa) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 5. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,58 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (dd, 4H), 6,20 (bs, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,20 – 3,15 (dd, 2H), 3,06 – 3,01 (dd, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,75 – 1,57 (m, 4H). LRMS [M + H] = 386,2.

Ejemplo 61

Metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato



15

Etapa 1: metil 3-(4-yodofenil)propanoato

A una solución agitada de ácido 3-(4-yodofenil)propanoico (disponible comercialmente) en tolueno y metanol (9:1, 0,2 M) a 0°C, se agregó (diazometil)trimetilsilano (solución 1 N en Et₂O, 2 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo bruto resultante se purificó mediante la cromatografía (gel de sílice, 20–50% de EtOAc en hexanos) con el fin de lograr metil 3-(4-yodofenil)propanoato.

20

Etapa 2: metil 3-(4-etínilfenil)propanoato

Se preparó metil 3-(4-etínilfenil)propanoato a partir de metil 3-(4-yodofenil)propanoato (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapas 1 y 2.

25

Etapa 3: metil 3-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etínil)fenil)propanoato

Se preparó metil 3-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etínil)fenil)propanoato a partir de metil 3-(4-etínilfenil)propanoato (de la etapa previa) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 3.

Etapa 4: metil 3-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etínil)fenil)propanoato

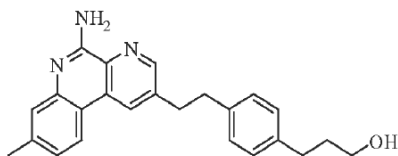
30 Se preparó metil 3-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etínil)fenil)propanoato a partir de metil 3-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etínil)fenil)propanoato (de la etapa previa) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4.

Etapa 5: metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato

35 Se preparó metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato a partir de metil 3-(4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etínil)fenil)propanoato (de la etapa previa) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 5. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,83 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21–7,12 (m, 5H), 7,05 (br s, 2H), 7,05 (dd, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19 – 3,13 (dd, 2H), 3,06 – 3,00 (dd, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 400,2.

Ejemplo 62

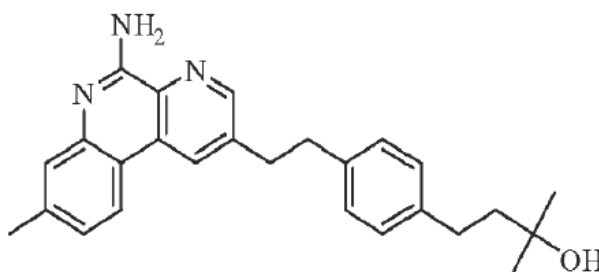
3-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-1-ol



5 Se preparó 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-1-ol a partir de metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato (del Ejemplo 61) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/ Etapa 3. ^1H RMN de la sal de TFA: (DMSO- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,05 (dd, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,18 – 3,12 (dd, 2H), 3,02 – 2,95 (dd, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,65 – 1,57 (m, 2H). LRMS [M + H] = 372,2.

Ejemplo 63

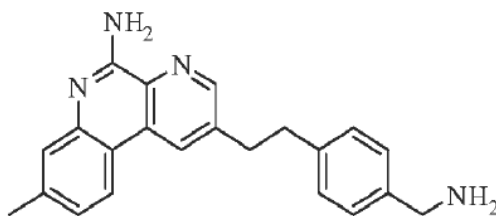
4-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-2-metilbutan-2-ol



10 A una solución de metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato (del Ejemplo 61) en THF (0,2 M) a 0°C se agregó por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (1,0 M, 2 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo bruto resultante se purificó mediante la cromatografía (gel de sílice, 50-100% de EtOAc en hexanos) con el fin de lograr 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-2-metilbutan-2-ol. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,64 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,18 – 7,07 (m, 4H), 6,67 (bs, 2H), 3,24 – 3,16 (dd, 2H), 3,08 – 3,01 (dd, 2H), 2,73 – 2,66 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,82 – 1,75 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LRMS [M + H] = 400,2.

Ejemplo 64

20 2-(4-(Aminometil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo

Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo a partir de 4-etinilbenzonitrilo (disponible comercialmente) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapas 3 a 5.

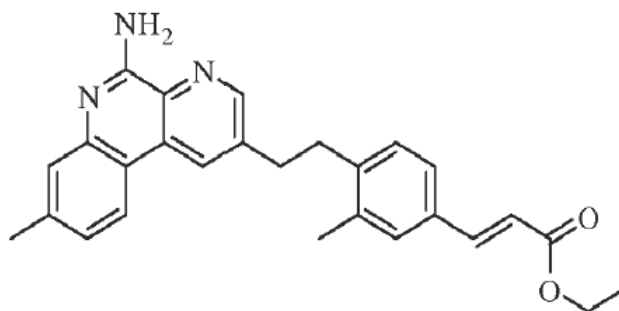
25 Etapa 2: 2-(4-(aminometil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo (de la etapa previa) en etanol e hidróxido de amonio (4:1, 0,2 M) agitada a temperatura ambiente se agregó níquel Raney (10 eq.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta la conversión completa según lo expuesto por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite. La almohadilla de celite se lavó con EtOAc. Los

extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo bruto resultante se purificó mediante la cromatografía (gel de sílice, 50–100% de EtOAc en hexanos) con el fin de lograr el producto 2-(4-(aminometil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN de la sal de TFA: (metanol-d₄): δ 8,81 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,36 (dd, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,20 – 3,14 (dd, 2H), 2,55 (s, 3H). LRMS [M + H] = 343,2.

Ejemplo 65

(E)-Etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato



Etapas 1: (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol

10 Se preparó (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol a partir de metil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato (Ejemplo 115), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/Etapa 3.

Etapas 2: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzaldehído

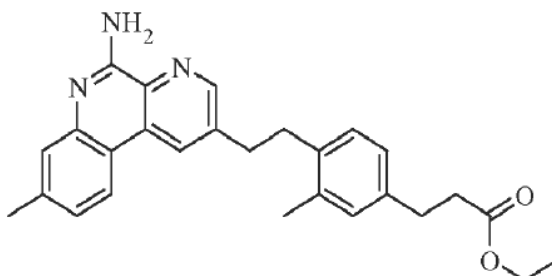
15 A una solución de (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol (de la etapa previa) en DMSO se agregó ácido 2-yodoxibenzoico (IBX, 2,5 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de ser diluida con agua. La extracción con EtOAc, seguida de la concentración, proporcionaron un residuo bruto que se purificó mediante la cromatografía (gel de sílice, 50–100% de EtOAc en hexanos) con el fin de lograr 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzaldehído.

Etapas 3: (E)-etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato

20 A una suspensión de NaH (3 eq.) en THF (0,2 M) agitada a 0°C se agregó etil 2-(dióxifosforil)acetato (disponible comercialmente) (3 eq.). Después de agitar durante 30 minutos, se agregó por goteo una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzaldehído (de la etapa previa) en THF (0,2 M). La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron con el fin de lograr un residuo bruto que se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice, 50–100% de EtOAc en hexanos), con el fin de lograr (E)-etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato como un sólido de color blanco. ¹H RMN: (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,10 – 2,95 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). LRMS [M + H] = 426,2.

30 Ejemplo 66

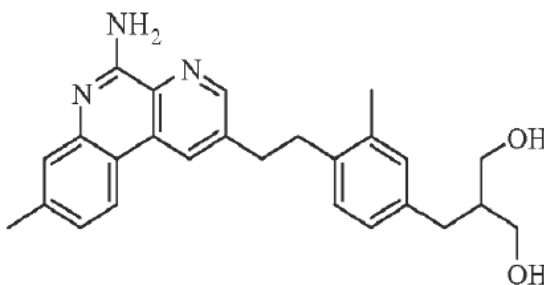
Etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoato



5 Etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoato se preparó a partir de (E)-etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato (del Ejemplo 65), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 5. ¹H RMN: (CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,98–6,88 (m, 3H), 6,02 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,04 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,17 (t, 3H). LRMS [M + H] = 428,2.

Ejemplo 67

2-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol



Etapa 1: dietil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)malonato

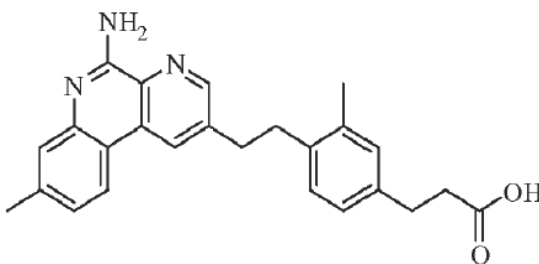
10 A una solución agitada de (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol (del Ejemplo 65/Etapa 1) (0,2 M) y dietil malonato (2 eq) en tolueno seco se agregaron tributilfosfina (2 eq.) y N¹,N¹,N²,N²-tetrametildiazeno-1,2-dicarboxamida (2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo bruto resultante se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice, 50–100% de EtOAc en hexanos) con el fin de lograr dietil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)malonato como un sólido de color blanco.

Etapa 2: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol.

20 Se preparó 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol a partir de dietil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)malonato (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/Etapa 3. ¹H RMN: (metanol-d₄): δ 8,51 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,91–6,87 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 3,42 (d, 4H), 3,08–3,02 (m, 2H), 2,96–2,91 (m, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LRMS [M + H] = 416,2.

Ejemplo 68

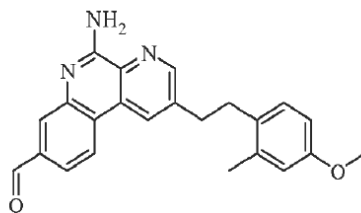
Ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoico



25 Una solución de etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoato (del Ejemplo 66) en NaOH, 1 N, THF y metanol (1:5:2, 0,1 N) se calentó a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl, 1 N, hasta pH 7, y se concentró con el fin de lograr un residuo bruto que se purificó mediante la cromatografía (gel de sílice, 0–20% de metanol en diclorometano) de manera de obtener (E)-etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato como un sólido de color blanco. ¹H RMN: (metanol-d₄): δ 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,00–6,97 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 3,19 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS [M + H] = 400,2.

Ejemplo 69

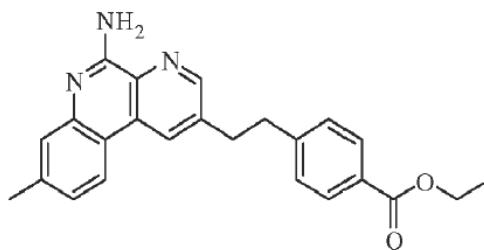
5-Amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído



Se preparó 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído a partir de (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (del Ejemplo 108) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 65/Etapa 2. ¹H RMN: (CDCl₃): δ 10,19 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,30 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H), 2,29 (s, 3H). LRMS [M + H] = 372,2.

Ejemplo 70

Etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato



10 Etapa 1: etil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)benzoato

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (disponible comercialmente) (1,0 eq.), etil 4-etinilbenzoato (disponible comercialmente) (1,0 eq.), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10% en moles), yoduro de cobre (I) (20% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10%. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-20% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr etil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)benzoato como un sólido de color blanco.

20 Etapa 2: etil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato

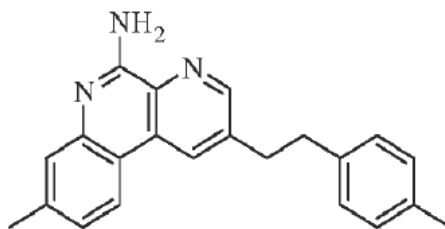
Una solución de etil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)benzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.), tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (2,6 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10% en moles) y carbonato de potasio (5,3 eq.) en tolueno/etanol (2:1, 0,2 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2% de MeOH en DCM. Se separaron las dos fases. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de acetato de etilo en tolueno, con el fin de lograr etil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato.

Etapa 3: etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato

30 Una solución de etil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.) en THF/etil acetato (1:1, 0,05 M) se inundó con nitrógeno, y se agregó paladio sobre carbón (10% en peso). El recipiente de reacción se evacuó, se inundó con hidrógeno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con 2% de MeOH en DCM, y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de MeOH en DCM, con el fin de lograr etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,80 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,40-7,42 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,55 (br, 2H), 4,28 (q, 2H), 3,2-3,3 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,31 (t, 3H). LRMS [M + H] = 386,2.

Ejemplo 71

8-Metil-2-(4-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-cloro-5-(p-tolulietilil)picolinonitrilo

5 Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (disponible comercialmente) (1,0 eq.), 1-etil-4-metilbenceno (disponible comercialmente) (1,0 eq.), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10% en moles), yoduro de cobre (I) (20% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y 10% de hidróxido de amonio acuoso. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la agitación en mezclas de éter caliente/hexano y se filtró, con el fin de lograr 3-cloro-5-(p-tolulietilil)picolinonitrilo.

Etapa 2: 8-metil-2-(p-tolulietilil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

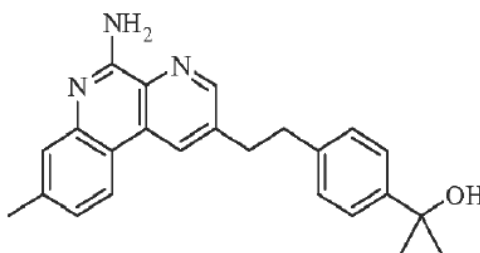
15 Una solución de 3-cloro-5-(p-tolulietilil)picolinonitrilo (de la etapa previa) (1,0 eq.), tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,2 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10% en moles), y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N, (4,0 eq.) en tolueno/etanol (2:1, 0,2 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2% de MeOH en DCM. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo con 2% de MeOH en DCM, dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de acetato de etilo en tolueno, con el fin de lograr 8-metil-2-(p-tolulietilil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

Etapa 3: 8-metil-2-(4-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

25 Una solución de 8-metil-2-(p-tolulietilil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 eq.) en EtOH/acetato de etilo (1:1, 0,05 M) se inundó con nitrógeno, y se agregó paladio sobre carbón (10% en peso). El recipiente de reacción se evacuó, se inundó con hidrógeno, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con 2% de MeOH en DCM, y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de MeOH en DCM con el fin de lograr 8-metil-2-(4-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN (Acetona-d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,6 (br, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS [M + H] = 328,1.

Ejemplo 72

2-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol

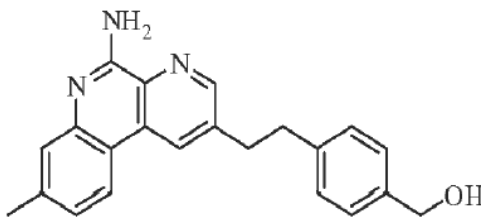


35 A una solución de etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato (del Ejemplo 70) (1,0 eq.) en DCM a 0°C se agregó yoduro de metil magnesio, 3,0 M (10 eq.), en éter, y se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó con solución acuosa de HCl, 1 N, y éter. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso

saturado. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la RP-HPLC usando un gradiente de 10–50% de MeCN en agua, seguido de la extracción en DCM con el fin de lograr 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,73 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,40–7,44 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,5 (br, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 372,2$.

Ejemplo 73

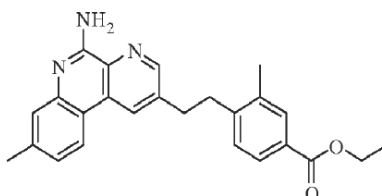
(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol



- 10 A una solución de etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato (Ejemplo 70) (1,0 eq.) en THF (0,1 M) a 0°C se agregó trietilborohidruro de litio, 1,0 M, en THF (10 eq.), y se entibió hasta temperatura ambiente en un lapso de 2 horas. Se agregó lentamente solución acuosa de HCl, 1 N, de modo de apagar la reacción, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado.
- 15 Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EA). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la RP-HPLC usando un gradiente de 10–50% de MeCN en agua, seguido de la extracción en DCM, con el fin de lograr (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21–7,28 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 6,5 (br, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,1 (br t, 1H), 3,10–3,23 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 344,2$.

20 Ejemplo 74

Etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato



Etapa 1: etil 4-bromo-3-metilbenzoato

- 25 A una solución de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (disponible comercialmente) (1,0 eq.) en EtOH (0,3 M) se agregó cloruro de tionilo (1,5 eq.), y la solución se calentó hasta reflujo durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío, y el residuo se diluyó en éter y se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío, con el fin de lograr etil 4-bromo-3-metilbenzoato.

Etapa 2: etil 3-metil-4-((trietilsilil)etnil)benzoato

- 30 Una solución de etil 4-bromo-3-metilbenzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.), trietil(etnil)silano (1,1 eq.), trans-diclororobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10% en moles), yoduro de cobre (I) (20% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,3 M) se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10%. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr etil 3-metil-4-((trietilsilil)etnil)benzoato en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: etil 4-etnil-3-metilbenzoato

5 A una solución de etil 3-metil-4-((trietilsilil)etil)benzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.) en THF (0,3 M) a 0°C se agregó, por goteo, TBAF, 1,0 M, en THF (1,2 eq.). Después de agitar un período de tiempo de 10 minutos a 0°C, la reacción se apagó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de acetato de etilo en hexano con el fin de lograr etil 4-etinil-3-metilbenzoato como un sólido de color blanco.

Etapa 4: etil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)-3-metilbenzoato

10 Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), etil 4-etinil-3-metilbenzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10% en moles), yoduro de cobre (I) (20% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10%. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr etil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)-3-metilbenzoato como un sólido de color blanco.

Etapa 5: etil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato

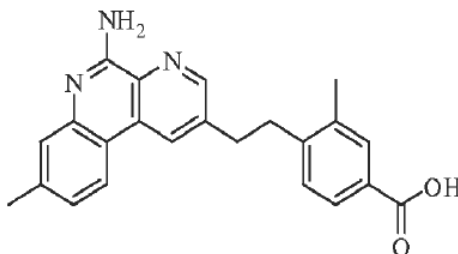
20 Una solución de etil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)-3-metilbenzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.), tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,1 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (8% en moles) y carbonato de potasio (3,0 eq.) en tolueno/etanol (9:1, 0,2 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2% de MeOH en DCM. Se separaron las dos fases. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de acetato de etilo en tolueno, con el fin de lograr etil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato.

Etapa 6: etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato

30 Una solución de etil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.) en THF/etil acetato (1:1, 0,05 M) se inundó con nitrógeno y se le agregó paladio sobre carbón al 10% (10% en peso). El recipiente de reacción se evacuó, se inundó con hidrógeno, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con 2% de MeOH en DCM, y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 30-100% de EA en hexano, con el fin de lograr etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,5 (br, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,19-3,22 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,31 (t, 3H). LRMS [M + H] = 400,2.

Ejemplo 75

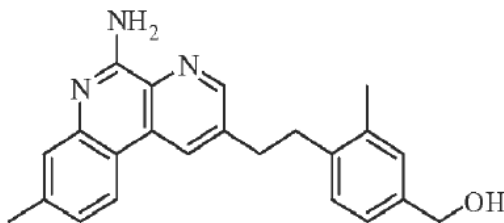
Ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico



40 A una solución de etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato (del Ejemplo 74) (1,0 eq.) en EtOH se agregó hidróxido de sodio acuoso, 1 N (1,5 eq.), y la solución se calentó hasta 80°C un lapso de 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl acuoso, 1 N (1,5 eq.) y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la RP-HPLC usando un gradiente de 10-50% de MeCN en agua, seguido de la concentración al vacío, con el fin de lograr la sal de TFA. ¹H RMN (DMSO- d₆) de la sal de TFA: δ 7,94-7,96 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,62-6,66 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 2,36-2,5 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). LRMS [M + H] = 372,2.

Ejemplo 76

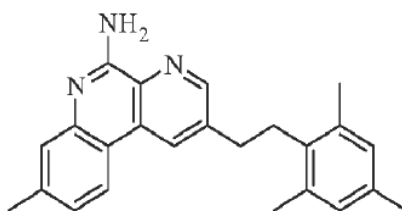
(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol



- 5 A una solución de etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato (del Ejemplo 74) (1,0 eq.) en THF (0,1 M) a -78°C se agregó DIBAL, 1,0 M, en tolueno (10 eq.), y la solución se entibió hasta temperatura ambiente en un período de tiempo de 2 horas. Se agregó solución acuosa de la sal de Rochelle, 1,5 M, lentamente, con el fin de apagar la reacción; a continuación, se agregó EA, y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio
- 10 de la RP-HPLC usando un gradiente de 10-50% de MeCN en agua, seguido de la extracción en DCM, con el fin de lograr (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,77 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 4H), 6,5 (br, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,05 (br, 1H), 3,08-3,18 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). LRMS [M + H] = 358,2.

Ejemplo 77

- 15 8-Metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo

- 20 Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), 2-etinil-1,3,5-trimetilbenzene (disponible comercialmente) (1,0 eq.), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 % en moles), yoduro de cobre (I) (20% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10%. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de acetato de etilo en hexano, con
- 25 el fin de lograr 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: 2-(mesitiletinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

- 30 Una solución de 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo (de la etapa previa) (1,0 eq.), tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,1 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (8% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (3,0 eq.) en tolueno/etanol (4:1, 0,2 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2% de MeOH en DCM. Se separaron las dos fases. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de acetato de etilo en tolueno, con el fin de lograr
- 35 2-(mesitiletinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

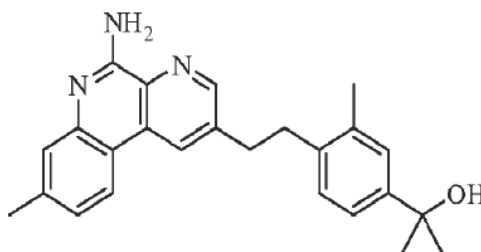
- Etapa 3: 8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de 2-(mesitiletinil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 eq.) en EtOH (0,05 M) se inundó con nitrógeno, y se le agregó paladio sobre carbón (10% en peso). El recipiente de reacción se evacuó, se inundó con hidrógeno, y se agitó durante la noche a t. a. La mezcla de reacción se filtró a través de

celite, se lavó con 2% de MeOH en DCM, y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 8–metil–2–(2,4,6–trimetilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina. ¹H RMN (Acetona– d₆): δ 8,73–8,74 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,55 (br, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), LRMS [M + H] = 356,2.

Ejemplo 78

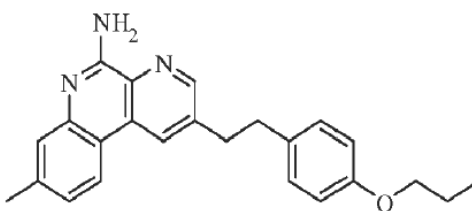
2–(4–(2–(5–Amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)–3–metilfenil)propan–2–ol



A una solución de etil 4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)–3–metilbenzoato (del Ejemplo 74) (1,0 eq.) en DCM a 0°C se agregó yoduro de metil magnesio, 3,0 M (10 eq.) en éter, y la solución se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó con agua. Después de agitar un período de tiempo de 15 min, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se le agregó EA. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo tres veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–5% de MeOH en DCM, con el fin de lograr 2–(4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)–3–metilfenil)propan–2–ol. ¹H RMN (Acetona– d₆): δ 8,72–8,75 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12–7,14 (m, 2H), 6,6 (br, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,07–3,18 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). LRMS [M + H] = 386,2.

Ejemplo 79

8–Metil–2–(4–propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



Etapas 1: 3–cloro–5–((4–propoxifenil)etil)picolinonitrilo

Una solución de 3,5–dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), 1–etil–4–propoxibenceno (disponible comercialmente) (1,0 eq.), trans–diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10% en moles), yoduro de cobre (I) (20% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,3 M) se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo e hidróxido de amonio acuoso al 10%. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–10% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3–cloro–5–((4–propoxifenil)etil)picolinonitrilo como un sólido de color blanco.

Etapas 2: 3–cloro–5–(4–propoxifenetil)picolinonitrilo

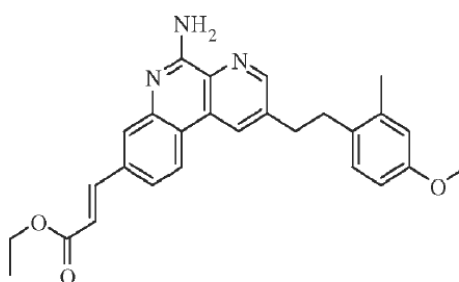
Una solución de 3–cloro–5–((4–propoxifenil)etil)picolinonitrilo (de la etapa previa) (1,0 eq.) en EtOH (0,05 M) se inundó con nitrógeno, y se le agregó óxido de platino (VI) (0,5 eq.). El recipiente de reacción se evacuó, se inundó con hidrógeno, y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con 2% de MeOH en DCM, y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–15% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 3–cloro–5–(4–propoxifenetil)picolinonitrilo.

Etapa 3: 8-metil-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Una solución de 3-cloro-5-(4-propoxifenetil)picolinonitrilo (de la etapa previa) (1,0 eq.), tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,1 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (8% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (3,0 eq.), en tolueno (0,2 M), se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2% de MeOH en DCM. Se separaron las dos fases. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de acetato de etilo en tolueno, con el fin de lograr 8-metil-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15-7,17 (m, 3H), 6,81 (d, 2H), 6,5 (br, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). LRMS [M + H] = 372,2.

Ejemplo 80

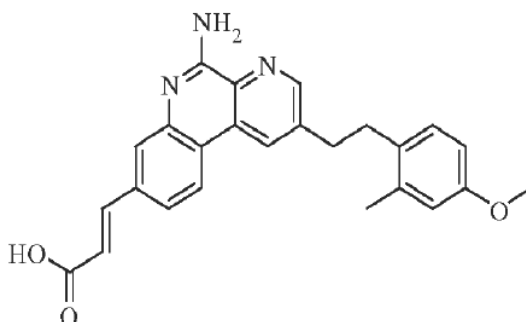
(E)-Etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato



15 Se preparó (E)-etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato a partir de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (del Ejemplo 69) y etil 2-(dietoxifosforil)acetato (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 65/Etapa 3. LRMS [M + H] = 442,2.

Ejemplo 81

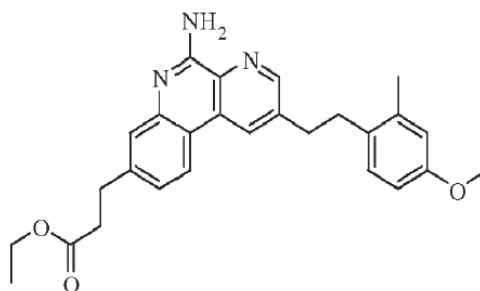
20 Ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico



25 Se preparó ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico a partir de (E)-etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato (del Ejemplo 80), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 68. ¹H RMN de la sal de TFA (DMSO- d₆): δ 12,66 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,30 (s, 3H). LRMS [M + H] = 414,2.

Ejemplo 82

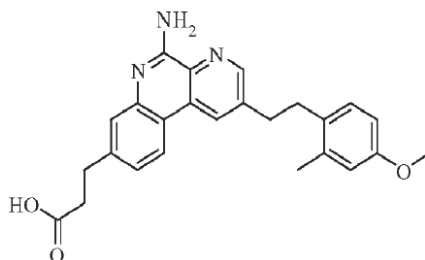
Etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato



- 5 Se preparó etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato a partir de (E)-etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato (del Ejemplo 80), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 5. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,63 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,15 (br s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12 (dd, 4H), 2,99 (dd, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,27 (t, 2H), 0,99 (t, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 444,2$.

Ejemplo 83

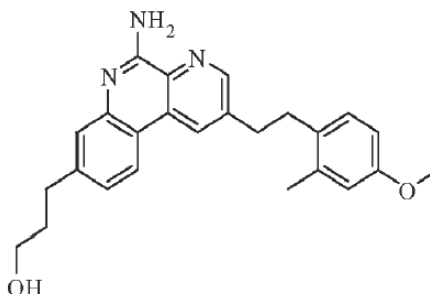
Ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico



- 10 Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico a partir de etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato (del Ejemplo 82), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 68. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,18 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (dd, 2H), 2,96 (dd, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,27 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 416,2$.

15 Ejemplo 84

3-(5-Amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol

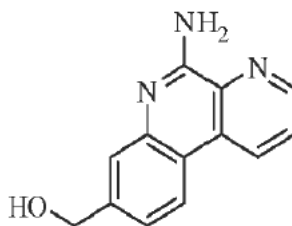


- 20 Se preparó 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol a partir de etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato (del Ejemplo 82), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 42/Etapa 3. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,98 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,03 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 2H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 402,2$.

Ejemplo 85

(5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol

25



Etapa 1: ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)fenilbórico

- 5 Una solución de clorhidrato de ácido 2-amino-4-(metoxicarbonil)fenilbórico (disponible comercialmente) (1,0 eq.), trietilamina (3,0 eq.), di-tert-butil dicarbonato (1,1 eq.) y DMAP (0,1 eq.) en CH₃CN (0,3 M) se agitó a 40°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-30% de MeOH/DCM, con el fin de lograr ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil)fenilbórico en forma de un sólido de color marrón.

Etapa 2: metil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato

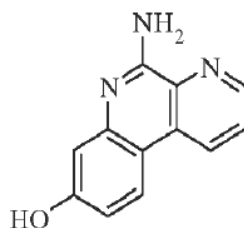
- 10 Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil) fenilbórico (de la etapa previa) (1,0 eq.) y 3-bromopicolinonitrilo (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, de manera de recoger el precipitado. El precipitado se enjuagó con EtOAc, con el fin de lograr metil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato en forma de un sólido de color marrón pálido.

Etapa 3: (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol.

- 20 A una solución de metil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato (de la etapa previa) (1,0 eq.) en EtOH (0,03 M) se agregó NaBH₄ (10 eq.) a 25°C. La solución se calentó hasta 80°C durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre NaHCO₃ saturado y EtOAc. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de MeOH/DCM, con el fin de lograr (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol como un sólido blanquecino.
- 25 ¹H RMN (metanol- d₄): δ 8,82 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50(d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,66 (s, 2H). LRMS [M + H] = 226,1.

Ejemplo 86

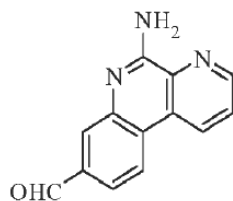
5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol



- 30 A una solución de 8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 10) (1,0 eq.) en DCM (0,04 M) se agregó BBr₃ (2,5 eq.), por goteo, bajo N₂ a -20°C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente en un período de tiempo de 30 minutos. La reacción entonces se agitó durante la noche. La reacción se apagó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-20% de MeOH/DCM, con el fin de lograr 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol en forma de un sólido de color amarillo.
- 35 ¹H RMN (acetona- d₆): δ 8,90 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,11 (br s, 2H), 7,10(d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,86 (br s, 1H). LRMS [M + H] = 212,1.

Ejemplo 87

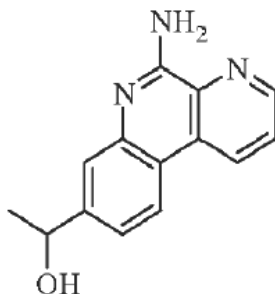
5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído



5 Una solución de (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (del Ejemplo 85) (1,0 eq.) y MnO₂ activado (20 eq.) en DCM (0,1 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El MnO₂ se separó mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de MeOH/DCM, con el fin de lograr 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (acetona- d₆): δ 10,19 (s, 1H), 9,14 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93(dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 6,96 (br s, 2H). LRMS [M + H] = 224,1.

Ejemplo 88

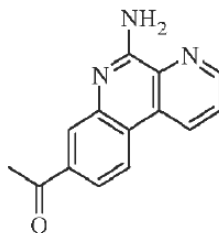
1-(5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol



15 A una solución de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (del Ejemplo 87) (1,0 eq.) en THF (0,02 M) se agregó MeLi (2,5 eq.) a -78°C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de MeOH/DCM, con el fin de lograr 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (metanol- d₄): δ 8,94 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,62(d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 4,97 (q, 1H), 1,53 (d, 3H). LRMS [M + H] = 240,1.

Ejemplo 89

1-(5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanona

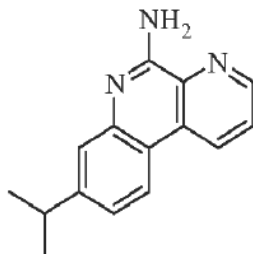


25 Una solución 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol (del Ejemplo 88) (1,0 eq.) y MnO₂ activado (20 eq.) en DCM (0,1 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El MnO₂ se separó mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de

MeOH/DCM, con el fin de lograr 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanona en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (acetona- d₆): δ 9,11(dd, 1H), 8,99 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,94-7,88(m, 2H), 6,90 (br s, 2H), 2,70 (s, 3H). LRMS [M + H] = 238,1.

Ejemplo 90

5 8-Isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-2-ol

10 A una solución de metil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato (del Ejemplo 85/Etapa 2) (1,0 eq.) en THF (0,02 M) se agregó MeLi (10 eq.) a -78°C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de MeOH/DCM, con el fin de lograr 2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-2-ol en forma de un aceite de color amarillo.

15 Etapa 2: 8-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

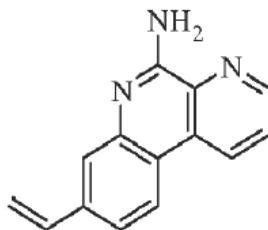
20 Una solución de 2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-2-ol (de la etapa previa) (1,0 eq.) y p-TsOH (2 eq.) en tolueno (0,01 M) se agitó a 90°C durante 6 horas. La reacción se apagó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de MeOH/DCM, con el fin de lograr 8-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: 8-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

25 Una mezcla de 8-(prop-1-en-2-il)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 eq) y Pd/C (húmedo, 10% en peso) en EtOH se agitó bajo un balón de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El Pd/C se separó mediante la filtración a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-60% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 8-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (acetona- d₆): δ 8,98(dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27(dd, 1H), 6,66 (br s, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,33 (d, 6H). LRMS [M + H] = 238,1.

30 Ejemplo 91

8-Vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

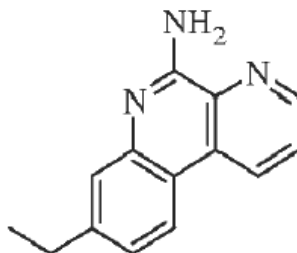


35 A una solución de yoduro de metil trifenil fosfonio (6,0 eq.) se agregó nBuLi (7,0 eq.) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos (color anaranjado oscuro). La reacción se enfrió nuevamente hasta -78°C, y se introdujo en la reacción, por goteo, 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (del Ejemplo 87) (1,0 eq.) en THF. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. La

- reacción se apagó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–50% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 8–vinilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina como un sólido de color blanco. ^1H RMN (acetona– d_6): δ 9,00 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,77 (br s, 2H), 5,97 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H). LRMS [M + H] = 222,1.

Ejemplo 92

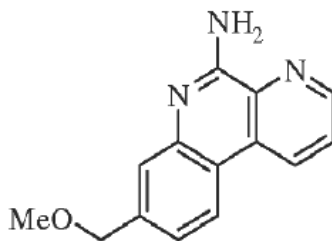
8–Etilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



- Una mezcla de 8–vinilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina (1,0 eq.) (del Ejemplo 91) y Pd/C (húmedo, 10% en peso) en EtOH se agitó bajo un balón de H_2 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El Pd/C se separó mediante la filtración a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–60% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 8–etilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN (acetona– d_6): δ 8,98 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,63 (br s, 2H), 2,78 (q, 2H), 1,30 (t, 3H). LRMS [M + H] = 224,1.

Ejemplo 93

8–(Metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



- Etapa 1: tert–butil 2–cloro–5–(metoximetil)fenilcarbamato.

A una solución de 2–cloro–5–(metoximetil)anilina (disponible comercialmente) (1,0 eq.) en THF (0,2 M) a 0°C en una atmósfera de N_2 se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C , y se agregó una solución de di–tert–butil dicarbonato. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–30% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr tert–butil 2–cloro–5–(metoximetil)fenilcarbamato en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: tert–butil 5–(metoximetil)–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenilcarbamato

- Tert–butil 2–cloro–5–(metoximetil)fenilcarbamato (de la etapa previa) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5'–octametil–2,2'–bi(1,3,2–dioxaborolano) (3,0 eq.), Pd_2dba_3 (2,5%), XPhos (10%) y COAc (3 eq.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en una atmósfera de N_2 . La reacción se calentó hasta 110°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al

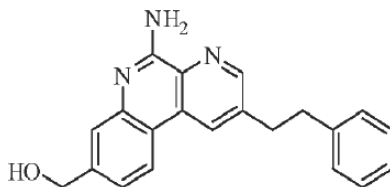
vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–20% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr tert-butil 5–(metoximetil)–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenilcarbamato en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 3: 8–(metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina

- 5 Una solución de tert-butil 5–(metoximetil)–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenilcarbamato (de la etapa previa) (1,0 eq.) y 3–bromopicolino–nitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil–fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2% de MeOH en DCM y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2% de MeOH en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–100% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 8–(metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (metanol– d₄): δ 8,97(dd, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37(dd, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 240,1.

Ejemplo 94

(5–Amino–2–fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin–8–il)metanol



Etapa 1: metil 5–amino–2–fenetilbenzo[f][1,7]naftiridina–8–carboxilato

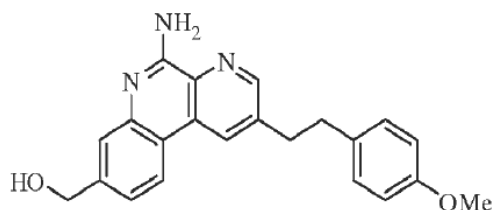
- 20 Una solución de ácido 2–(tert-butoxicarbonilamino)–4–(metoxicarbonil) fenilbórico (del Ejemplo 85/Etapa1) (1,0 eq.) y 2–cloro–6–fenetilnicotinonitrilo (preparado a partir de (E)–3–cloro–5–estirilpicolinonitrilo (del Ejemplo 32/Etapa 1) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114/Etapa 3) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil–fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–60% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr metil 5–amino–2–fenetilbenzo[f][1,7]naftiridina–8–carboxilato como un sólido de color blanco.

30 Etapa 2: (5–amino–2–fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin–8–il)metanol

- 35 A una solución de metil 5–amino–2–fenetilbenzo[f][1,7]naftiridina–8–carboxilato (de la etapa previa) (1,0 eq.) en THF (0,03 M) se agregó Super–H (10 eq.) a 0°C. La solución se dejó entibiar hasta temperatura ambiente en un período de 30 min. La reacción se apagó con agua hasta que ya no hubo burbujeo. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–10% de MeOH/DCM, con el fin de lograr (5–amino–2–fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin–8–il)metanol en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (metanol– d₄): δ 8,63 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27–7,15 (m, 5H), 4,75 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,06 (t, 2H). LRMS [M + H] = 330,1.

40 Ejemplo 95

(5–Amino–2–(4–metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin–8–il)metanol



Etapa 1: metil 5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato

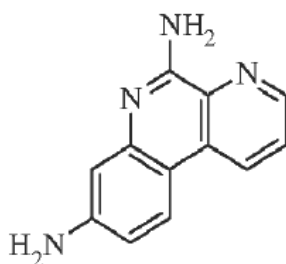
Una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil) fenilbórico (del Ejemplo 85/Etapa1) (1,0 eq.) y 2-cloro-6-(4-metoxifenetil)nicotinonitrilo (preparado a partir de la reacción de 3,5-dicloropicolinonitrilo con 1-etinil-4-metoxibenceno, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 44/Etapa 3, y la reducción del producto, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114/Etapa 3) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr metil 5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato como un sólido de color blanco.

Etapa 2: (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol.

A una solución de metil 5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7] naftiridina-8-carboxilato (de la etapa previa) (1,0 eq.) en THF (0,03 M) se agregó Super-H (10 eq.) a 0°C. La solución se dejó entibiar hasta temperatura ambiente en un período de 30 minutos. La reacción se apagó con agua hasta que ya no hubo burbujeo. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-100% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol en forma de un sólido blanquecino (31%). ¹H RMN (acetona- d₆): δ 8,79 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,62 (br s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,40 (br s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,06 (t, 2H). LRMS [M + H] = 360,2.

Ejemplo 96

Benzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina



Etapa 1: tert-butil 2-bromo-5-nitrofenilcarbamato

A una solución de 2-bromo-5-nitroanilina (disponible comercialmente) (1,0 eq.) en THF (0,2 M) a 0°C en una atmósfera de N₂ se agregó, por goteo, NaHMDS, 1 M (2,5 eq.). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de di-tert-butil dicarbonato en THF. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente, y el residuo resultante se apagó con solución acuosa de HCl, 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-30% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr tert-butil 2-bromo-5-nitrofenilcarbamato en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: tert-butil 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil carbamato.

5 Tert-butil 2-bromo-5-nitrofenilcarbamato (de la etapa previa) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,8 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenil fosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato de sodio (4,5 eq.) se mezclaron en dioxano (0,2 M) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-30% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr tert-butil 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil carbamato en forma de una espuma.

Etapa 3: 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

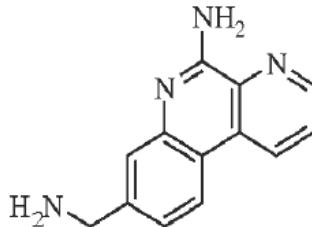
10 Una solución de tert-butil 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (de la etapa previa) (1,0 eq.) y 3-bromopicolinonitrilo (1,0 eq.) en tolueno (0,44 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró de manera de recoger el precipitado. El precipitado se enjuagó con EtOAc con el fin de lograr 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo.

15 Etapa 4: benzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina.

20 Una mezcla de 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 eq.) y Pd/C (húmedo, 10% en peso) en EtOH se agitó bajo un balón de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El sólido insoluble se separó mediante la filtración a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se lavó con acetona con el fin de lograr benzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (metanol- d₄): δ 8,73 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H). LRMS [M + H] = 211,1.

Ejemplo 97

8-(Aminometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



25 Etapa 1: ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-cianofenilbórico

30 El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 85/Etapa 1, pero usando clorhidrato de ácido 2-amino-4-cianofenilbórico (disponible comercialmente) como el material inicial. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-30% de MeOH/DCM, con el fin de lograr ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-cianofenilbórico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 2: 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbonitrilo.

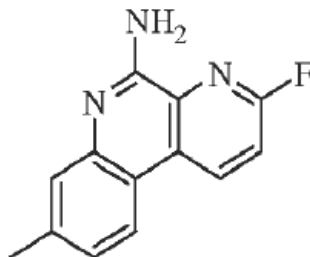
35 El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96/Etapa 3, pero usando ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-cianofenilbórico (de la etapa previa) como el material inicial. El material bruto se enjuagó con 1:1 de EtOAc/Hexanos. con el fin de lograr 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 4: benzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina.

40 Una mezcla de 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 eq.) y níquel Raney (húmedo, 10% en peso) en EtOH/amoniaco (2:1) se agitó bajo un balón de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El sólido insoluble se separó por medio de la filtración a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se lavó con 10% de MeOH/DCM y 70% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr benzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (metanol- d₄): δ 8,97 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 3,96 (s, 2). LRMS [M + H] = 229,1.

Ejemplo 98

3-Fluor-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

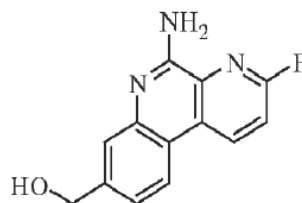
- 5 Una solución de tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,0 eq.) y 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo (del Ejemplo 20/Etapa 2) (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.) en tolueno/etanol (2:1, 0,03 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2: 3-fluor-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

- 15 Una mezcla de 3-cloro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 eq.) fluoruro de potasio (4,0 eq.) y 18-corona-6 (0,4 eq.) en NMP (0,1 M) se calentó en un reactor de microondas a 210°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo de la reacción se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-30% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 3-fluor-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 9,20 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,51 (br s, 2H), 2,47 (s, 3H). LRMS [M + H] = 228,1.

Ejemplo 99

(5-Amino-3-fluorbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



Etapa 1: tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato

- 25 El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 93/Etapas 1 y 2, pero usando 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloroanilina (disponible comercialmente) como el material inicial. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-20% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato en forma de una espuma de color blanco.
- 30 Etapa 2: 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

- El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 98/Etapa 1, pero usando tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (de la etapa previa) como el material inicial. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-15% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3: (5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol.

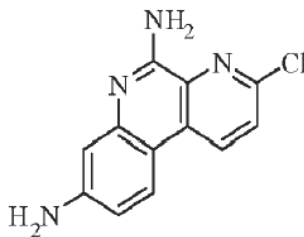
- 5 Una solución de 8-((tert-butildimetilsililo)metil)-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 eq.) y TBAF (1,1 eq.) en THF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con NaHCO₃ saturado. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de MeOH/DCM, con el fin de lograr (5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol como un sólido de color blanco.

Etapa 4: (5-amino-3-fluorbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol.

- 10 El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 98/Etapa 2, pero usando (5-amino-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (de la etapa previa) como el material inicial. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr (5-amino-3-fluorbenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol como un sólido de color blanco. ¹H RMN (metanol-d₄): δ 9,15 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H).
15 LRMS [M + H] = 244,1.

Ejemplo 100

3-Clorobenzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina



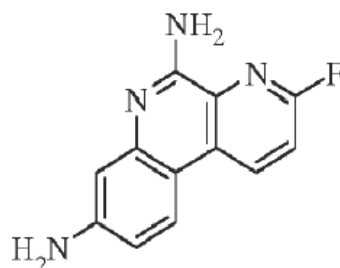
Etapa 1: 3-cloro-8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

- 20 El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 98/Etapa 1, pero usando tert-butil 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (disponible comercialmente) como el material inicial. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 3-cloro-8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 25 Etapa 2: 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina.

- Una mezcla de 8-nitrobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 eq.) y níquel Raney (húmedo, 10% en peso) en EtOH se agitó bajo un balón de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. El sólido insoluble se separó por medio de la filtración a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-100% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (metanol-d₄): δ 8,75 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H). LRMS [M + H] = 245,1.
- 30

Ejemplo 101

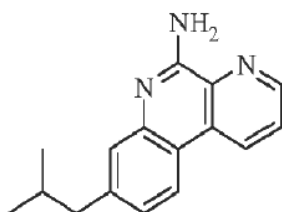
3-Fluorbenzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina



- 5 El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 98/Etapa 2, pero usando 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina (del Ejemplo 100) como el material inicial. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-7% de MeOH/DCM, con el fin de lograr 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridina-5,8-diamina como un sólido de color blanco. ¹H RMN (metanol-*d*₄): δ 8,93 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H). LRMS [M + H] = 229,1.

Ejemplo 102

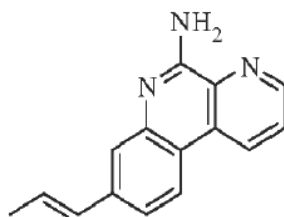
8-Isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 10 Se preparó 8-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (del Ejemplo 87) con bromuro de isopropil(trifenil)fosfonio, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 91 (reacción de Wittig) y el Ejemplo 92 (reducción). ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 8,98(dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,73 (br s, 2H), 2,63 (d, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 0,94 (d, 6H). LRMS [M + H] = 252,1.

15 Ejemplo 103

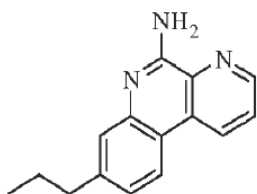
(E)-8-(Prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 20 Se preparó (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (del Ejemplo 87) con bromuro de etil(trifenil)fosfonio, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 91. ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 8,98 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,67 (br s, 2H), 6,60-6,42 (m, 2H), 1,92 (dd, 3H). LRMS [M + H] = 236,1.

Ejemplo 104

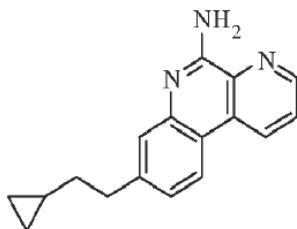
8-Propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 Se preparó 8-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 103), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 92. ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 8,99 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,64 (br s, 2H), 2,74 (t, 2H), 1,74 (qt, 2H), 0,98 (t, 3H). LRMS [M + H] = 238,1.

Ejemplo 105

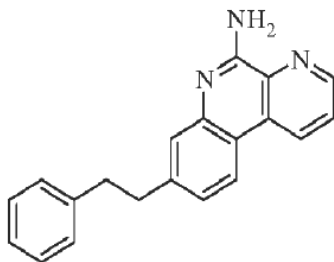
8-(2-Ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 10 Se preparó 8-(2-ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (del Ejemplo 87) con bromuro de (ciclopropilmetil)trifenilfosfonio, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 91 (reacción de Wittig) y el Ejemplo 92 (reducción). ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 8,99 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,64 (br s, 2H), 1,60 (q, 2H), 1,34-1,25 (m, 1H), 0,91-0,72 (m, 2H), 0,45-0,41 (m, 2H), 0,11-0,07 (m, 2H). LRMS [M + H] = 264,1.

Ejemplo 106

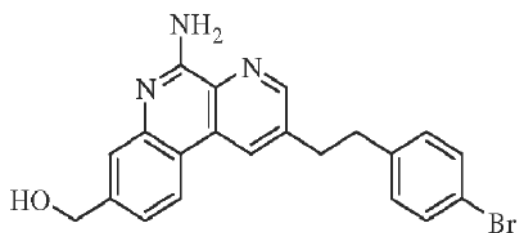
- 15 8-Fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 20 Se preparó 8-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (del Ejemplo 87) con bromuro de benciltrifenilfosfonio, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 91 (reacción de Wittig) y el Ejemplo 92 (reducción). ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 8,99 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29-7,15 (dd, 6H), 6,70 (br s, 2H), 3,10-3,00 (m, 4H). LRMS [M + H] = 300,1.

Ejemplo 107

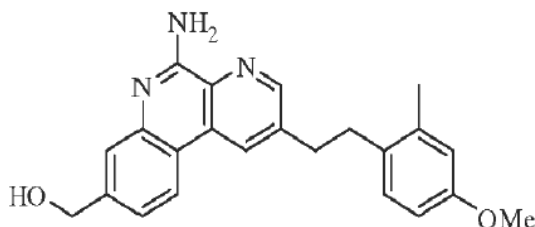
(5-Amino-2-(4-bromofenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



5 Se preparó (5-amino-2-(4-bromofenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de (5-amino-2-(4-metoxifenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (del Ejemplo 95), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 86. ^1H RMN (acetona- d_6): δ 8,81 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,66 (br s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,03 (t, 2H). LRMS [M + H] = 408,1.

Ejemplo 108

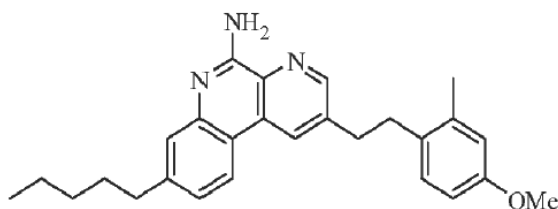
(5-Amino-2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



10 Se preparó (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbarnato (Ejemplo 99/Etapa 1) y 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etil)picolinonitrilo (del Ejemplo 49/Etapa 1), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4 y la desprotección del grupo TBS, siguiendo el procedimiento que se describe en el
15 Ejemplo 99/Etapa 3. ^1H RMN (acetona- d_6): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,57 (br s, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,32 (t, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,30 (s, 3H). LRMS [M + H] = 374,2.

Ejemplo 109

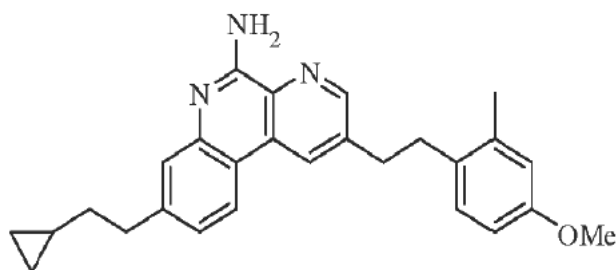
2-(4-Metoxi-2-metilfenil)-8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



20 y

Ejemplo 110

8-(2-Ciclopropiletil)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: tert-butil 5-bromo-2-clorofenilcarbamato

5 El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5/Etapa 1, pero usando 5-bromo-2-cloroanilina (disponible comercialmente) como el material inicial. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr tert-butil 5-bromo-2-clorofenilcarbamato en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2: (E)-tert-butil 2-cloro-5-(2-ciclopropilvinil)fenilcarbamato.

10 Una solución de tert-butil 5-bromo-2-clorofenilcarbamato (de la etapa previa) (1,0 eq.) y (E)-2-(2-ciclopropilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (disponible comercialmente) (1,0 eq.) en tolueno (0,2 M) se mezcló con tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5% en moles) y solución acuosa de carbonato de potasio, 2 N (2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-5% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr (E)-tert-butil 2-cloro-5-(2-ciclopropilvinil)fenilcarbamato en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3: (E)-tert-butil 5-(2-ciclopropilvinil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato

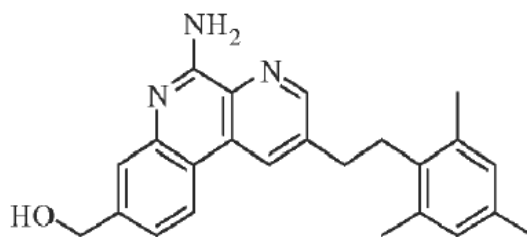
20 El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 93/Etapa 2, pero usando (E)-tert-butil 2-cloro-5-(2-ciclopropilvinil) fenilcarbamato (de la etapa previa) como el material inicial. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr (E)-tert-butil 5-(2-ciclopropilvinil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 4: 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina y 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

25 Los compuestos del enunciado se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 44/Etapas 4 (acoplamiento de Suzuki) y 5 (reducción), pero usando (E)-tert-butil 5-(2-ciclopropilvinil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (de la etapa previa) y 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etil)picolinonitrilo (del Ejemplo 49/Etapa 1) como el material inicial. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-40% de EtOAc/Hexanos, con el fin de lograr el Ejemplo 109 como un sólido de color blanco: ¹H RMN (acetona- d₆): δ 8,76 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,59 (br s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 4H), 0,90 (s, 3H); LRMS [M + H] = 414,3; y el Ejemplo 110 en forma de un sólido blanquecino: ¹H RMN (acetona- d₆): δ 8,76 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,55 (br s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (q, 2H), 1,29-1,28 (m, 1H), 0,89-0,74 (m, 2H), 0,44-0,41 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H); LRMS [M + H] = 412,3.

Ejemplo 111

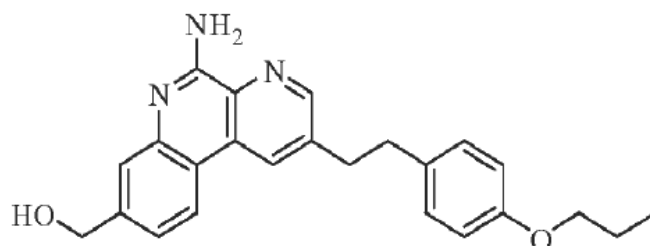
(5-Amino-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



- 5 Se preparó (5-amino-2-(2,4,6-trimetilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 99/etapa 1), 2-etinil-1,3,5-trimetilbenceno (disponible comercialmente) y 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo (del Ejemplo 77/etapa 1), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4, Ejemplo 99/etapa 3 (desprotección de TBS) y Ejemplo 77/etapa 3 (reducción). ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 8,77 (s, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,60 (br s, 2H), 4,77 (d, 2H), 4,35 (t, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,30-2,29 (m, 4H). LRMS [M + H] = 372,2.

Ejemplo 112

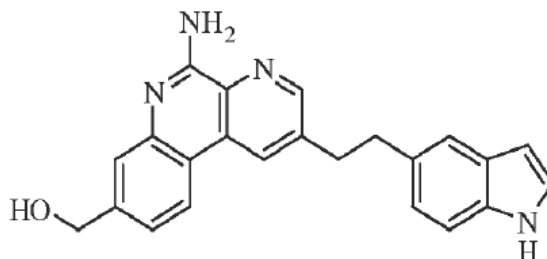
- 10 (5-Amino-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



- 15 Se preparó (5-amino-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 99/etapa 1) y 3-cloro-5-(4-propoxifenetil)picolinonitrilo (del Ejemplo 79/etapa 2), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4 y el Ejemplo 99/etapa 3 (desprotección de TBS). ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 8,79 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,57 (br s, 2H), 4,77 (d, 2H), 4,34 (t, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,00 (t, 3H). LRMS [M + H] = 388,2.

Ejemplo 113

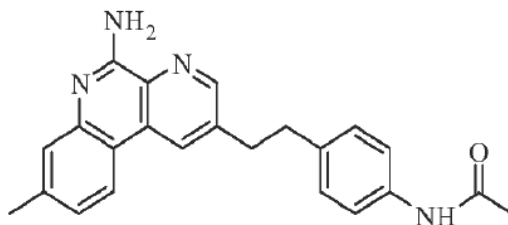
- (2-(2-(1H-Indol-5-il)etil)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



- 20 Se preparó (2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 99/etapa 1) y 5-((1H-indol-5-il)etinil)-3-cloropicolinonitrilo (del Ejemplo 44/etapa 3), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 44/Etapa 4 y el Ejemplo 99/etapa 3 (desprotección de TBS). ¹H RMN (acetona-*d*₆): δ 10,19 (t, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 6,57 (br s, 2H), 6,38 (dt, 1H), 4,77 (d, 2H), 4,36 (t, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,19 (t, 2H). LRMS [M + H] = 369,2.
- 25

Ejemplo 114

N-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida



Etapa 1: N-(4-etinilfenil)acetamida

- 5 A una solución de 4-etinilanilina (disponible comercialmente) (1,0 eq.) y trietilamina (1,0 eq.) en cloruro de metileno (0,04 M), se agregó lentamente cloruro de acetilo (1,5 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de entibiar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr N-(4-etinilfenil)acetamida como un sólido de color blanco.

Etapa 2: N-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)acetamida

- 15 Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), N-(4-etinilfenil)acetamida (de la etapa previa) (1,0 eq.), cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (10% en moles), yoduro de cobre (10% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,04 M) se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr N-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)acetamida como un sólido de color blanco.

20 Etapa 3: N-(4-(2-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)fenil)acetamida

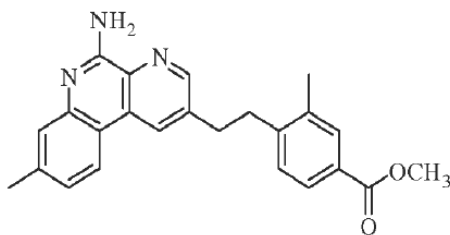
- A una solución de N-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etinil)fenil)acetamida (de la etapa previa) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr N-(4-(2-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)fenil)acetamida.

Etapa 4: N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida

- 30 Una solución de N-(4-(2-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etil)fenil)acetamida (de la etapa previa) (1,0 eq.), tert-butil 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,5 eq.), Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (10% en moles), dicalohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (20% en moles) y fosfato de potasio (2,0 eq.) en n-butanol/H₂O (2,5:1, 0,04 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,03-7,19 (m, 3H), 5,98 (br, 2H), 3,07-3,11 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LRMS [M + H] = 371,2.

Ejemplo 115

40 Metil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato



Etapa 1: metil 3-metil-4-((trietilsilil)etnil)benzoato

Una solución de metil 4-bromo-3-metilbenzoato (1,0 eq.), trietil(etnil)silano (1,0 eq.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (10% en moles), yoduro de cobre (10% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,04 M) se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr metil 3-metil-4-((trietilsilil)etnil)benzoato como un sólido de color blanco.

Etapa 2: metil 4-etnil-3-metilbenzoato.

A una solución de metil 3-metil-4-((trietilsilil)etnil)benzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.) en THF (0,2 M), se agregó TBAF (0,2 eq.) lentamente a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de entibiar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr metil 4-etnil-3-metilbenzoato como un sólido de color blanco.

Etapa 3: metil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etnil)-3-metilbenzoato

Una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,0 eq.), metil 4-etnil-3-metilbenzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (10 % en moles), yoduro de cobre (10% en moles) y trietilamina (5,0 eq.) en DMF (0,04 M) se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr metil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etnil)-3-metilbenzoato como un sólido de color blanco.

Etapa 4: metil metil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etnil)-3-metilbenzoato

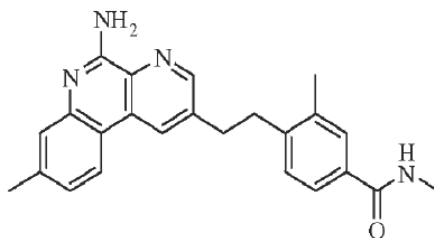
Una solución de metil 4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)etnil)-3-metilbenzoato (de la etapa previa) (1,0 eq.), tert-butil 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 5/Etapa 2) (1,5 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (10% en moles), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (20% en moles) y fosfato de potasio (2,0 eq.) en n-butanol /H₂O (2,5:1, 0,04 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr metil metil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etnil)-3-metilbenzoato como un sólido de color blanco.

Etapa 5: metil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato

A una solución de metil metil 4-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etnil)-3-metilbenzoato (de la etapa previa) en acetato de etilo/metanol (1:4, 0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr metil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 6,17 (br, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,10-3,16 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LRMS [M + H] = 386,2.

Ejemplo 116

4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida



Etapa 1: ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico

- 5 Una solución de metil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato (del Ejemplo 115) (1,0 eq.) e hidróxido de sodio, 1 N (1,5 eq.) en metanol (0,04 M) se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico como un sólido de color blanco.

Etapa 2: cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo.

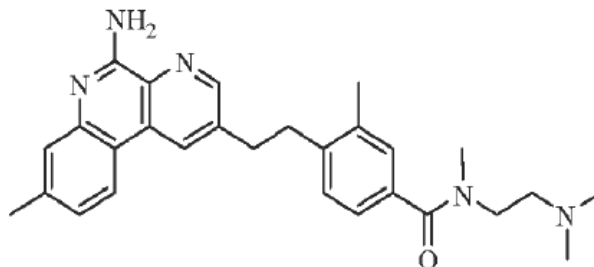
- 15 Una solución de ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico (de la etapa previa) en cloruro de tionilo se agitó a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida

- 20 A una solución de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (de la etapa previa) (Ejemplo 5) y trietilamina (2,5 eq.) en éter (0,05 M) se agregó metanamina (5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,05 (br, 2H), 3,09-3,17 (m, 4H), 3,00 (d, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M + H] = 385,2.

Ejemplo 117

4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida

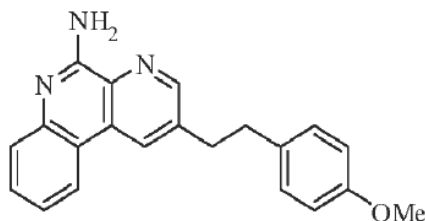


- 30 A una solución de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y trietilamina (2,5 eq.) en éter (0,05 M) se agregó N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina (5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 8,37 (s,

1H), 8,07 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09–7,30 (m, 4H), 3,90 (br, 2H), 3,01–3,19 (m, 4H), 3,08 (s, 6H), 2,72 (br, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M + H] = 456,3.

Ejemplo 118

2-(4-Metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

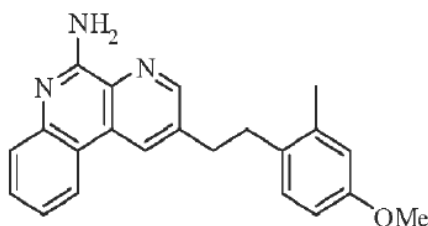


5

Se preparó 2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-etinil-4-metoxibenceno (Ejemplo 116/Etapa 2) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 1 a 3. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,58–7,66 (m, 1H), 7,33–7,42 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13–3,23 (m, 2H), 2,97–3,10 (m, 2H). LRMS [M + H] = 330,2.

10 Ejemplo 119

2-(4-Metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

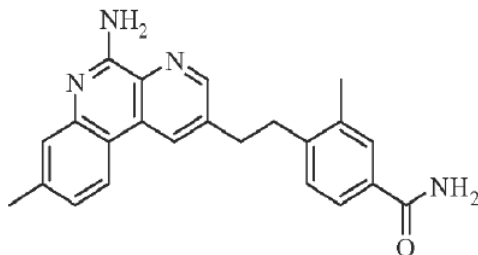


15

Se preparó 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-etinil-4-metoxi-2-metilbenceno (disponible comercialmente) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 1 a 3. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49–7,57 (m, 1H), 7,24–7,34 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,56–6,70 (m, 2H), 6,00 (br, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,00–3,09 (m, 2H), 2,83–2,96 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). LRMS [M + H] = 344,2.

Ejemplo 120

4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida

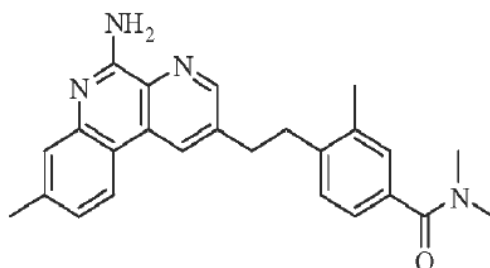


20

Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 116/Etapa 2) y amoníaco, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51–7,53 (m, 2H), 7,13–7,21 (m, 2H), 3,09–3,16 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LRMS [M + H] = 371,2.

25 Ejemplo 121

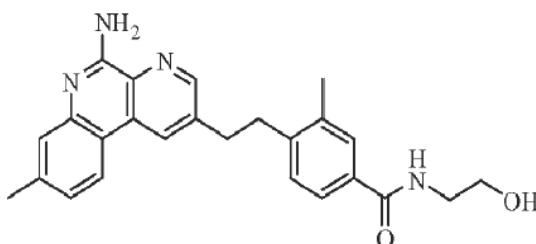
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,N,3-trimetilbenzamida



- 5 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,N,3-trimetilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y dimetilamina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,06–7,18 (m, 3H), 3,08–3,19 (m, 4H), 2,96 (d, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 399,2$.

Ejemplo 122

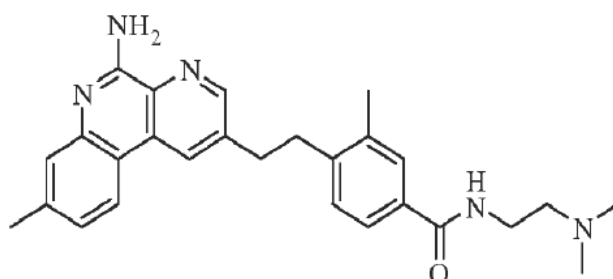
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-hidroxietil)-3-metilbenzamida



- 10 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-hidroxietil)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y 2-aminoetanol, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,50–7,62 (m, 3H), 7,08–7,25 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,07–3,16 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 415,2$.

15 Ejemplo 123

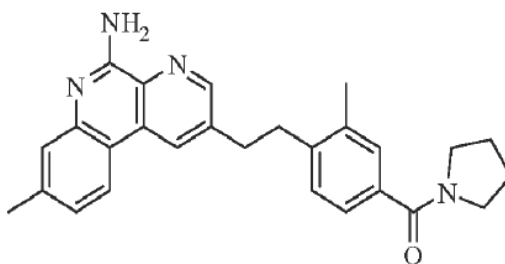
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida



- 20 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y N^1, N^1 -dimetiletano-1,2-diamina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN ($\text{metanol-}d_4$): δ 8,60 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57–7,59 (m, 2H), 7,19–7,22 (m, 2H), 3,57–3,61 (m, 2H), 3,07–3,16 (m, 4H), 2,64–2,67 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,35 (s, 3H). LRMS $[\text{M} + \text{H}] = 442,3$.

Ejemplo 124

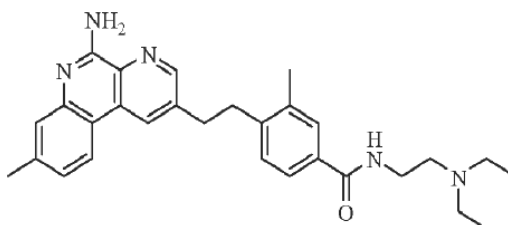
(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona



- 5 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil(pirrolidin-1-il)metanona a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y pirrolidina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN (metanol- d_4): δ 8,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05–7,15 (m, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,05–3,17 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88–1,91 (m, 2H), 1,73–1,77 (m, 2H). LRMS [M + H] = 425,2.

Ejemplo 125

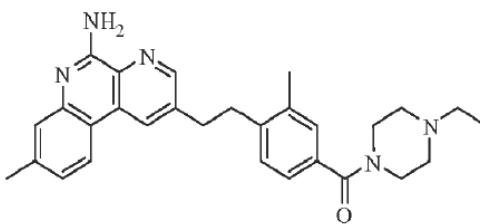
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-metilbenzamida



- 10 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y N¹,N¹-dietiletano-1,2-diamina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN (metanol- d_4): δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47–7,50 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10–7,14 (m, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,08–3,14 (m, 4H), 2,62–2,72 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,05 (t, 6H). LRMS [M + H] = 470,3.

15 Ejemplo 126

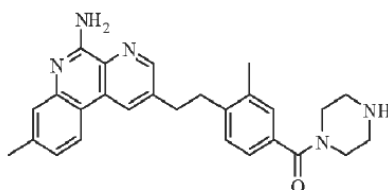
(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona



- 20 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y 1-etilpiperazina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN (Metanol- d_4): δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,00–7,12 (m, 4H), 3,67 (br, 2H), 3,06–3,13 (m, 4H), 2,45 (br, 4H), 2,37 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (br, 2H), 1,04 (t, 3H). LRMS [M + H] = 468,3.

Ejemplo 127

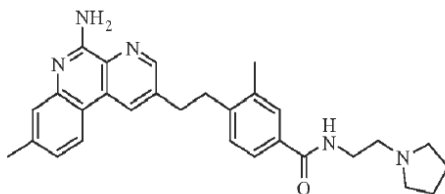
(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona



- 5 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil(piperazin-1-il)metanona a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y piperazina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN (metanol- d_4): δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 3,66 (br, 6H), 3,08-3,18 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). LRMS [M + H] = 440,2.

Ejemplo 128

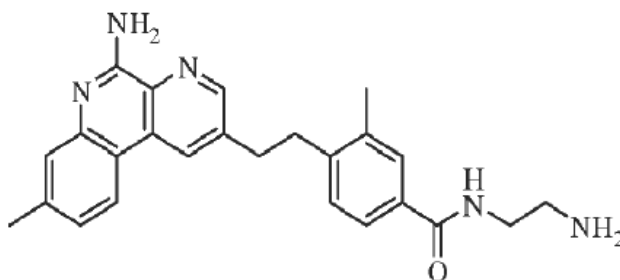
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida



- 10 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,26 (br, 2H), 3,61 (dd, 2H), 3,05-3,12 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,69 (br, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,83-1,85 (m, 4H). LRMS [M + H] = 468,3.

15 Ejemplo 129

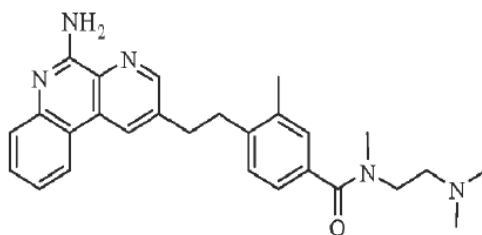
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida



- 20 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoílo (Ejemplo 116/Etapa 2) y etano-1,2-diamina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (br, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LRMS [M + H] = 414,2.

Ejemplo 130

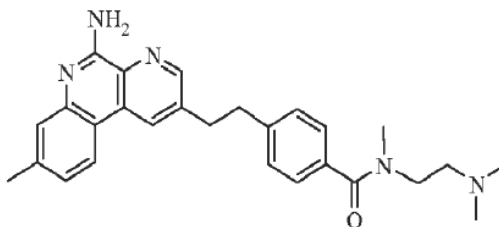
4-(2-(5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida



- 5 Se preparó 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 116/Etapa 2) y N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ¹H RMN (metanol- d₄): δ 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 2,42 (s, 3H). LRMS [M + H] = 442,3.

Ejemplo 131

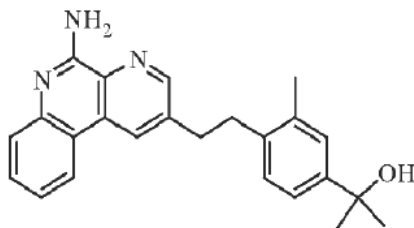
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida



- 10 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida a partir de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 116/Etapa 2) y N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 117. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,53 (s, 3H). LRMS [M + H] = 442,3.

15 Ejemplo 132

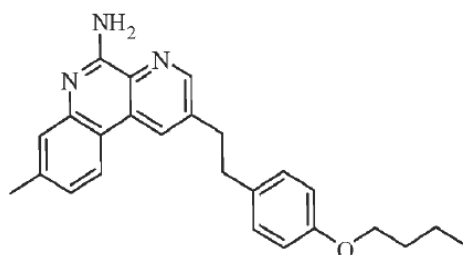
2-(4-(2-(5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol



- 20 Se preparó 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 78, pero usando metil 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato, que se preparó en forma análoga al Ejemplo 115 pero usando tert-butil 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato en Etapa 4. LRMS [M + H] = 372,2.

Ejemplo 133

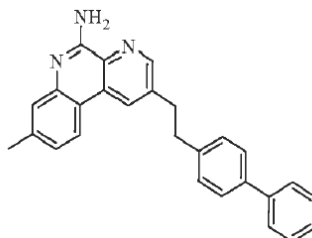
2-(4-Butoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 Se preparó 2-(4-butoxifenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 1 a 3, pero usando 1-butoxi-4-etinilbenceno (disponible comercialmente) con 3,5-dicloropicolinonitrilo (disponible comercialmente) en la etapa 1. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10–7,18 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,58 (br, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,41–1,58 (m, 2H), 0,94 (s, 3H). LRMS [M + H] = 386,2.

Ejemplo 134

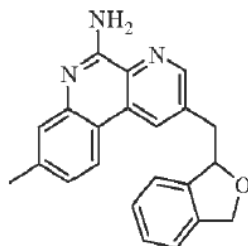
2-(2-(Bifenil-4-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 10 Se preparó 2-(2-(bifenil-4-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 1 a 3, pero usando 4-etinilbifenilo (disponible comercialmente) con 3,5-dicloropicolinonitrilo (disponible comercialmente) en la etapa 1. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,55–7,69 (m, 4H), 7,30–7,46 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 6,58 (br, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 390,2.

15 Ejemplo 135

2-((1,3-Dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapas 1: 2-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol.

- 20 Se preparó 2-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 1 a 2, pero usando (2-etinilfenil)metanol (disponible comercialmente) con 3,5-dicloropicolinonitrilo (disponible comercialmente) en la Etapa 1.

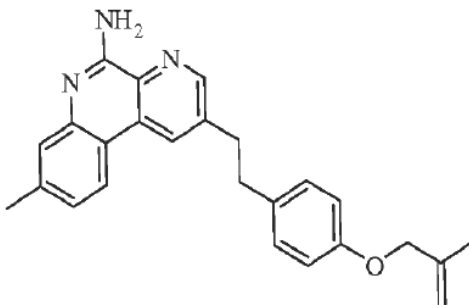
Etapas 2: 2-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

- 25 A una solución de 2-((5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol (1,0 equiv.) (de la etapa previa) en etanol (0,05 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 equiv. en peso). Luego se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se dejó en agitación durante 18 horas. En este punto, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con metanol. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo resultante se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–60% de acetato de etilo en hexanos con el fin de lograr 2-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en

forma de un sólido. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,40–7,44 (m, 2H), 7,20–7,34 (m, 3H), 6,61 (br, 2H), 5,63–5,69 (m, 1H), 4,89–5,00 (dd, 2H), 3,51–3,56 (dd, 1H), 3,28–3,34 (dd, 1H), 2,46 (s, 3H). LRMS [M + H] = 342,1.

Ejemplo 136

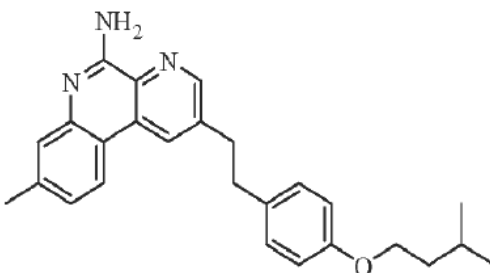
5 8-Metil-2-(4-(2-metilaliloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170) (1,0 equiv.) en dimetilformamida (0,10 M) se agregó carbonato de potasio anhidro (1,5 equiv.), seguido de bromuro de metalilo (1,2 equiv.). La mezcla resultante se dejó agitar durante 18 horas a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron, y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se eliminaron los volátiles al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–60% de acetato de etilo en hexanos, de manera de proporcionar 8-metil-2-(4-(2-metilaliloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de un sólido. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12–7,19 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,60 (br, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LRMS [M + H] = 384,2.

Ejemplo 137

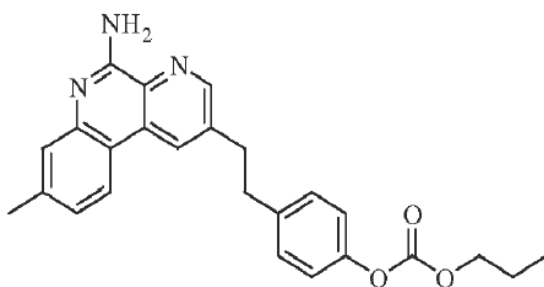
20 2-(4-(Isopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Se preparó 2-(4-(isopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando 1-bromo-3-metilbutano. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,12–7,18 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,50 (br, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,78–1,87 (m, 1H), 1,61–1,67 (dd, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (3H). LRMS [M + H] = 400,2.

Ejemplo 138

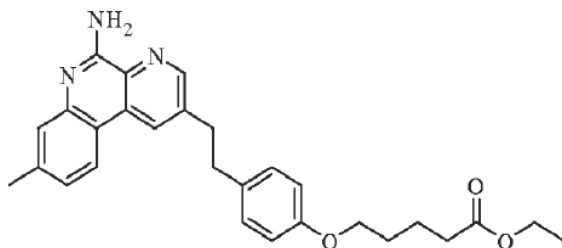
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil propil carbonato



5 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170) (1,0 equiv.) y trietil amina (2 equiv.) en diclorometano (0,10 M) a 0°C se agregó cloroformiato de etilo (1,2 equiv.). La mezcla resultante se dejó agitar durante 30 minutos a 0°C, y luego se diluyó con agua y diclorometano. Las capas bifásicas se separaron, y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminaron los volátiles al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-50% de acetato de etilo en hexanos, con el fin de proporcionar 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil etil carbonato en forma de un sólido. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,10-7,17 (m, 3H), 6,64 (br, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,68-1,77 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). LRMS [M + H] = 416,2.

Ejemplo 139

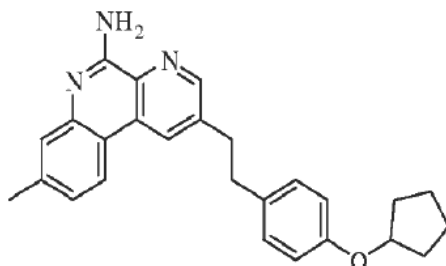
Etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato



15 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170) (1,0 equiv.) en dimetilformamida (0,10 M) a 22°C se agregó una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (1,5 equiv.), y la mezcla resultante se dejó agitar un período de 30 min. En este punto, se agregó a esta mezcla etil 5-bromopentanoato (1,2 equiv.). La mezcla de reacción luego se dejó agitar durante 18 horas, y a continuación, se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de la RP-HPLC usando un gradiente de 10-50% de MeCN en agua. La sal de trifluoroacetato resultante entonces se convirtió en la forma de base libre, utilizando una resina de intercambio iónico StratoSpheres™ PL-SO₃H SPE, para obtener etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato en forma de un sólido. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,07 (t, 2), 2,50 (s, 3H), 2,37 (t, 3H), 1,74-1,84 (m, 4H), 1,21 (t, 3H). LRMS [M + H] = 458,2.

Ejemplo 140

2-(4-(Ciclopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

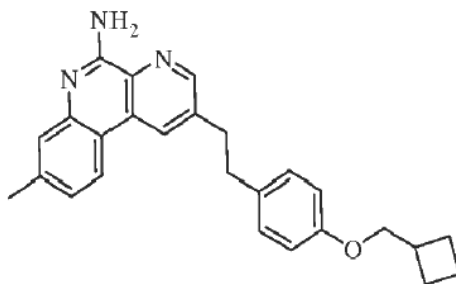


Se preparó 2-(4-(ciclopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando bromociclopentano. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,75 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,73–4,81 (m, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,85–1,96 (m, 2H), 1,70–1,79 (m, 4H), 1,56–1,64 (m, 2H). LRMS [M + H] = 398,2.

5

Ejemplo 141

2-(4-(Ciclobutilmetoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

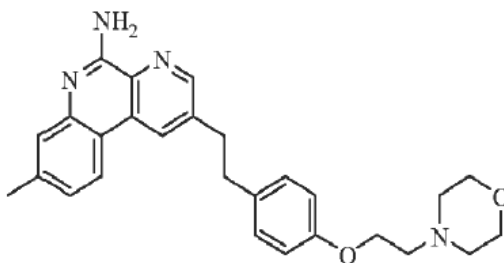


Se preparó 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando (bromometil)ciclobutano. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,68–2,79 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,05–2,14 (m, 2H), 1,80–1,98 (m, 4H). LRMS [M + H] = 398,2.

10

Ejemplo 142

8-Metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

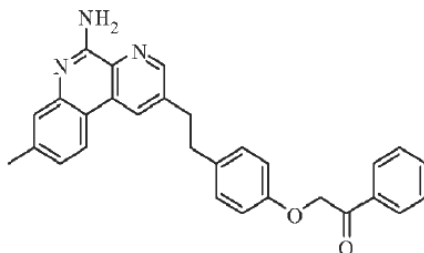


20

Se preparó 8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 139, pero usando 4-(2-bromoetil)morfolina. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17–7,24 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,56–3,62 (m, 4H), 3,45–3,53 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,52–2,56 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). LRMS [M + H] = 443,2.

Ejemplo 143

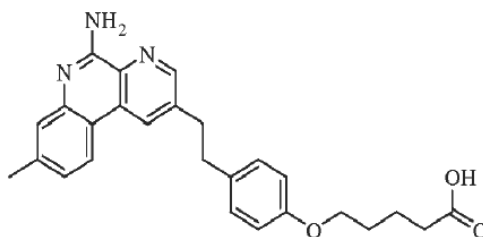
2-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona



Se preparó 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 139, pero usando 2-bromo-1-feniletanona. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, 3H), 6,90 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 448,2.

Ejemplo 144

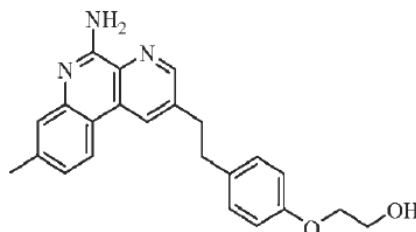
Ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico



A una solución de etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato (1,0 equiv.) (del Ejemplo 139) en etanol (0,10 M) se agregó hidróxido de sodio anhidro (2,0 equiv.), y la mezcla resultante se dejó agitar a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron, y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminaron los volátiles al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de metanol en diclorometano, con el fin de proporcionar ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico en forma de un sólido. ¹H RMN (Metanol- d₄): δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 0,86-0,96 (m, 2H). LRMS [M + H] = 430,2.

Ejemplo 145

2-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol



Etapas 1: 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

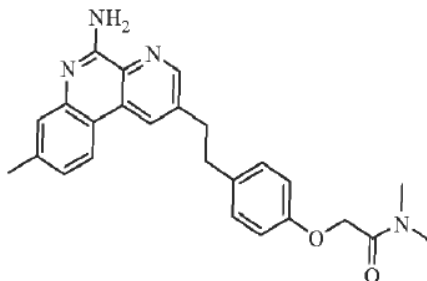
Se preparó 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 139, pero usando (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetilsilano.

Etapas 2: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol.

A una solución de 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa) (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,10 M) se agregó una solución, 1,0 M, de fluoruro de tetrabutilamonio (5 equiv.) en THF, y la mezcla resultante se dejó agitar a 22°C durante 2 horas. En este punto, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas bifásicas, y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminaron los volátiles al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-10% de metanol en diclorometano, de manera de obtener 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol en forma de un sólido. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (t, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,54 (br, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 374,2.

Ejemplo 146

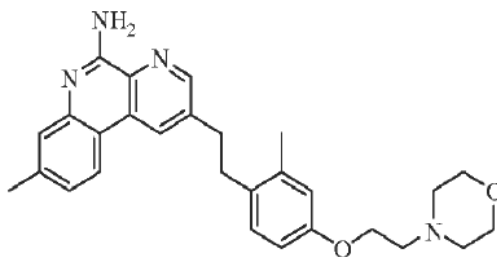
2-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida



5 Se preparó 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170) y siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 139, pero usando 2-bromo-N,N-dimetilacetamida. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (t, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,56 (br, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 415,2.

Ejemplo 147

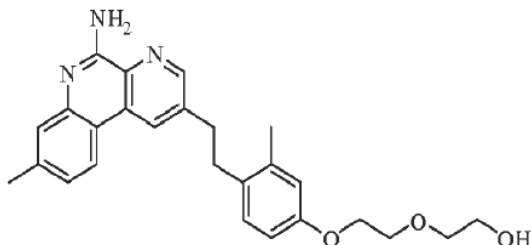
10 8-Metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



15 Se preparó 8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 139, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50) y 4-(2-bromoetil)morfolina. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,73 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, 1), 4,04-4,08 (m, 3H), 3,60-3,62 (m, 4H), 3,30 (s, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,50-2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LRMS [M + H] = 457,3.

Ejemplo 148

2-(2-(4-(2-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol



20 Etapa 1: 2-(4-(2-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

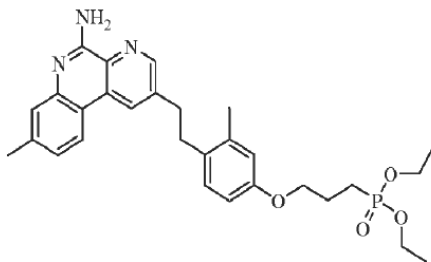
25 Se preparó 2-(4-(2-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 145/Etapa 1, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50) con tert-butil(2-(2-cloroetoxi)etoxi)dimetilsilano.

Etapa 2: 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol.

- 5 Se preparó 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol a partir de 2-(4-(2-(2-(tert-butildimetilsiloxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 145/Etapa 2. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,74 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, 1), 6,54 (br, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). LRMS [M + H] = 432,2.

Ejemplo 149

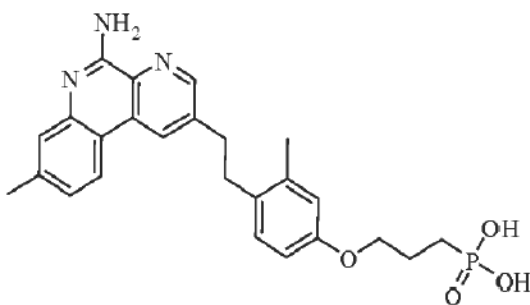
Dietil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato



- 10 Se preparó dietil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 139, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50) con dietil 3-bromopropilfosfonato. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 9,52 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,60 (br, 2H), 7,53 (s, 1), 7,45 (d, 1H), 4,76-4,91 (m, 6H), 3,93 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,07 (t, 6H). LRMS [M + H] = 522,2.
- 15

Ejemplo 150

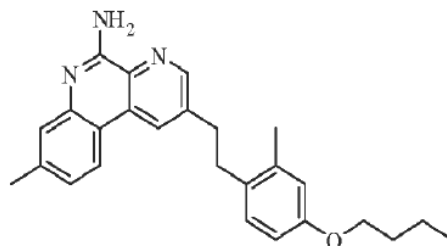
Ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico



- 20 Una solución de ácido clorhídrico, 12 N (0,10 M) se agregó a dietil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato (del Ejemplo 149), y la mezcla resultante se dejó agitar a 100°C durante 18 horas. En este punto, se eliminó el ácido clorhídrico a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por medio de la RP-HPLC usando un gradiente de 10-50% de MeCN en agua. La sal de trifluoracetato resultante luego se convirtió en la forma de base libre mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio,
- 25 seguida del lavado, tres veces, con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, y se eliminaron los volátiles al vacío con el fin de suministrar ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico en forma de un sólido. ^1H RMN (Dimetilsulfóxido- d_6): δ 9,72 (br, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,96 (br, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,08 (d, 1), 6,74 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H). LRMS [M + H] = 466,2.
- 30

Ejemplo 151

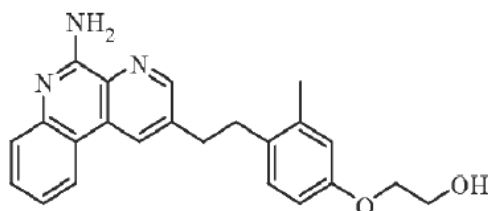
2-(4-Butoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 5 Se preparó 2-(4-butoxi-2-metilfenil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 139, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50) con 1-bromobutano. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (br, 2H) 3,95 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,69–1,77 (m, 2H), 1,43–1,54 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). LRMS [M + H] = 400,2.

Ejemplo 152

2-(4-(2-(5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenoxi)etanol



- 10 Etapa 1: 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenol

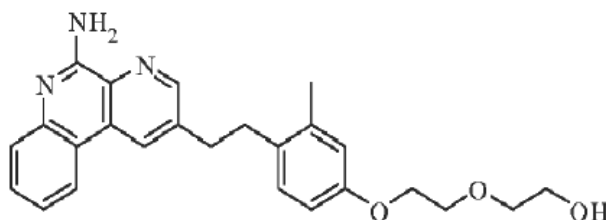
Se preparó 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenol siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 145, pero usando 2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 119).

Etapa 2: 2-(4-(2-(5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenoxi)etanol

- 15 Se preparó 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenoxi)etanol a partir de 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenol (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 145/Etapas 1 a 2. LRMS [M + H] = 374,2.

Ejemplo 153

2-(4-(2-(5-Aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenoxi)etanol



- 20 Etapa 1: 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenol

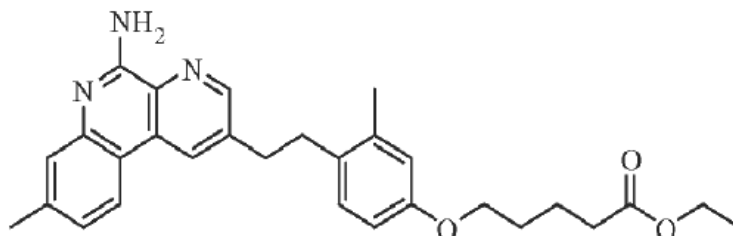
Se preparó 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenol siguiendo un procedimiento análogo a la preparación descrita para el Ejemplo 50, pero usando 2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (del Ejemplo 119).

- 25 Etapa 2: 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-yl)etil)-3-metilfenoxi)etanol.

Se preparó 2-(4-(2-(5-aminobenzof[1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 148/Etapas 1 a 2. LRMS [M + H] = 418,2.

Ejemplo 154

Etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato



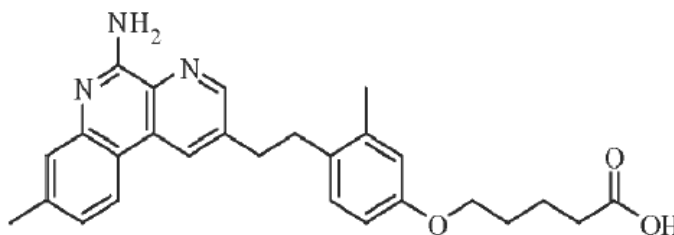
5

Se preparó etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 139, pero usando etil 5-bromopentanoato. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 4H), 1,26 (t, 3H). LRMS [M + H] = 472,3.

10

Ejemplo 155

Ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico



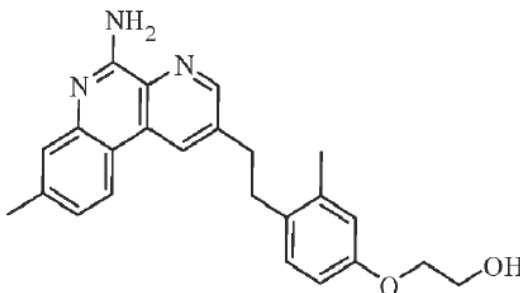
15

Se preparó ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico a partir de etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato (de la etapa previa), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 144. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 4H). LRMS [M + H] = 444,2.

Ejemplo 156

2-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol

20

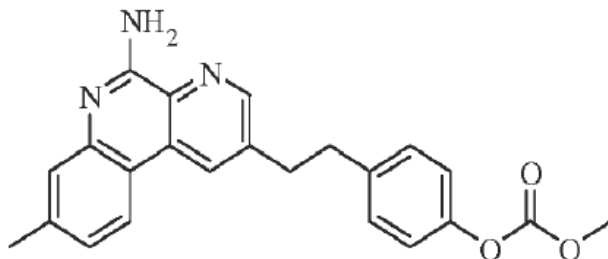


25

Se preparó 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 145/Etapas 1 a 2, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50). ¹H RMN (Acetona-*d*₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,57 (br, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,29 (s, 2H). LRMS [M + H] = 388,5.

Ejemplo 157

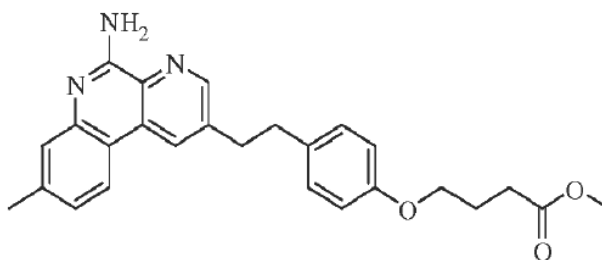
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil etil carbonato



- 5 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil etil carbonato a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 138, pero usando etil carbonocloridato. LRMS [M + H] = 402,2.

Ejemplo 158

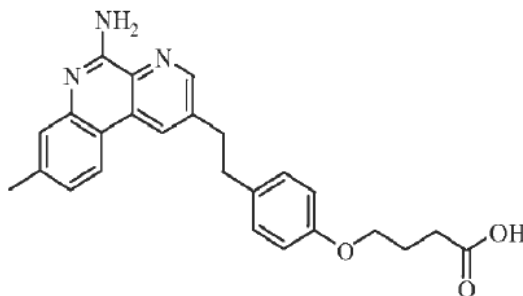
Metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato



- 10 Se preparó metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 139, pero usando metil 4-bromobutanoato. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09-7,19 (m, 3H), 6,82 (d, 2H), 6,53 (br, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 0,84-0,91 (m, 2H). LRMS [M + H] = 430,2.

Ejemplo 159

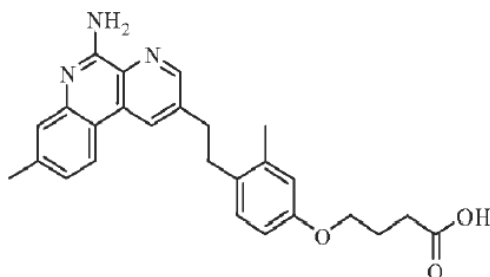
Ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico



- 20 Se preparó ácido 4-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico a partir de metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato (de la etapa previa), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 144. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,82 (d, 2H), 5,52 (d, 2H), 2,66 (t, 2H), 1,99 (t, 2H), 1,77 (t, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,17 (t, 2H), 0,70-0,79 (m, 2H). LRMS [M + H] = 416,2.

Ejemplo 160

Ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico



Etapa 1: metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoato

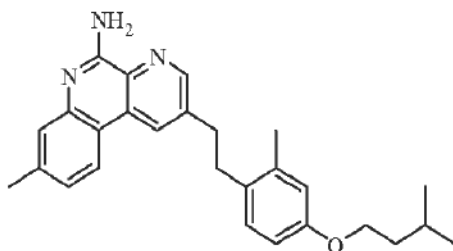
- 5 Se preparó metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoato siguiendo el mismo procedimiento que aquel descrito para el Ejemplo 158, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50).

Etapa 2: ácido 4-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico.

- 10 Se preparó ácido 4-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico a partir de metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoato (de la etapa previa), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 144. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,38 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,54-6,63 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,40 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,27-1,39 (m, 2H). LRMS [M + H] = 430,2.

Ejemplo 161

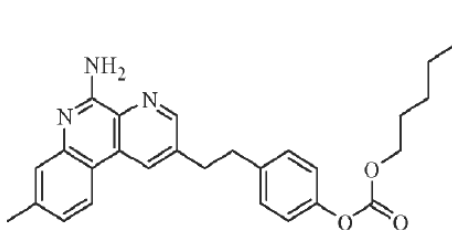
- 15 2-(4-(Isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 20 Se preparó 2-(4-(Isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 136, pero usando 1-bromo-3-metilbutano. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (D, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,68(d, 1H), 6,56 (br, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 2H), 0,96 (s, 6H). LRMS [M + H] = 414,2.

Ejemplo 162

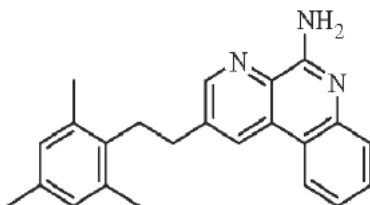
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil hexil carbonato



Se preparó 4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil hexil carbonato a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol (del Ejemplo 170), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 138, pero usando hexil carbonocloridato. LRMS [M + H] = 458,2.

5 Ejemplo 163

2-(2,4,6-Trimetilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 2-(mesitiletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

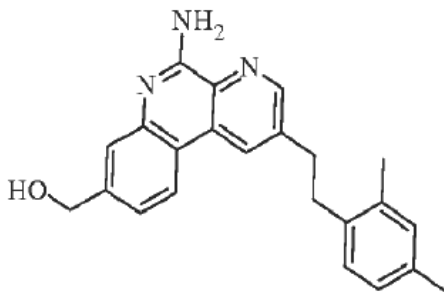
10 Se preparó 2-(mesitiletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 3-cloro-5-(mesitiletinil)picolinonitrilo (Ejemplo 77/Etapa 1) y tert-butil 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbarnato (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapa 1.

Etapa 2: 2-(2,4,6-Trimetilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.

15 Se preparó 2-(2,4,6-trimetilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-(mesitiletinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 2 a 3. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,80 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,61 (br, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,23 (s, 3H). LRMS [M + H] = 342,2.

Ejemplo 164

(5-Amino-2-(2,4-dimetilfenil)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



20 Etapa 1: metil 5-amino-2-((2,4-dimetilfenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato

Se preparó metil 5-amino-2-((2,4-dimetilfenil)etnil)benzo[f][1,7] naftiridina-8-carboxilato a partir de 3-cloro-5-((2,4-d metilfenil) etnil)picolinonitrilo (del Ejemplo 47/Etapa 3) y ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(metoxicarbonil) fenilbórico (del Ejemplo 85/Etapa1), siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 95/etapa 1.

25 Etapa 2: metil 5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato.

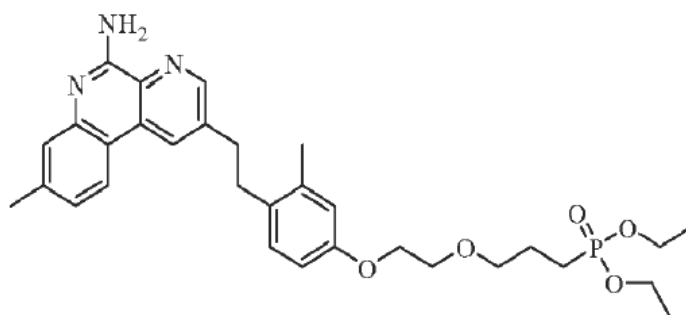
Se preparó metil 5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato a partir de metil 5-amino-2-((2,4-dimetilfenil)etil) benzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 44/Etapa 5.

Etapa 3: (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol.

- 5 Se preparó (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de metil 5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carboxilato (de la etapa previa), siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 95/Etapa 2. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,51 (br, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,16–3,20 (m, 2H), 3,04–3,10 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS [M + H] = 358,2.

10 Ejemplo 165

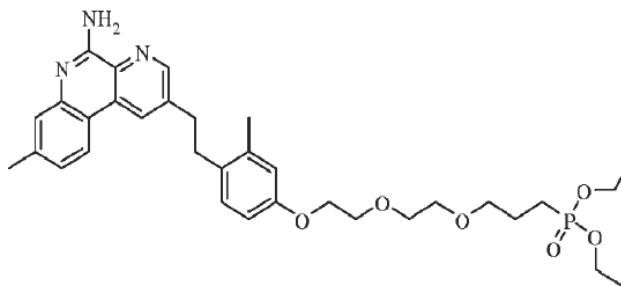
Dietil 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato



- 15 Se preparó dietil 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 139, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 156) y dietil 3-(2-bromoetoxi)propilfosfonato. LRMS [M + H] = 566,3.

Ejemplo 166

Dietil 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)propilfosfonato

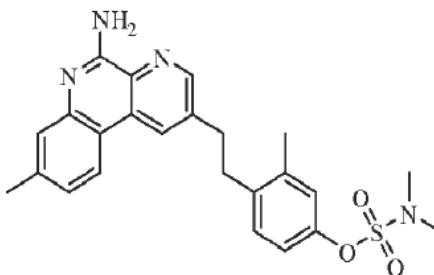


- 20 Se preparó dietil 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)propilfosfonato siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 139, pero usando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 148) y dietil 3-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)propilfosfonato. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,58 (br, 2H), 3,95–4,11 (m, 6H), 3,76–3,80 (m, 2H), 3,63–3,67 (m, 2H), 3,55–3,58 (m, 2H), 3,57–3,51 (m, 2H), 3,14–3,18 (m, 2H), 3,04–3,05 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,71–1,87 (m, 4H), 1,22–1,29 (m, 8H). LRMS [M + H] = 610,3.

25

Ejemplo 167

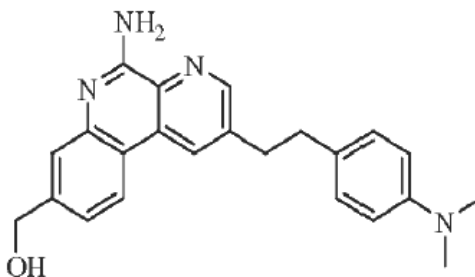
4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil dimetilsulfamato



5 Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil dimetilsulfamato a partir de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (del Ejemplo 50), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 138, pero usando cloruro de dimetilsulfamoilo. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,05-7,10 (d, 1H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). LRMS [M + H] = 451,2.

Ejemplo 168

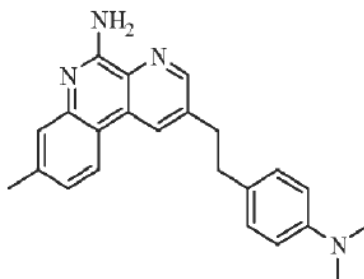
(5-Amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol



10 Se preparó (5-amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol a partir de tert-butil 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (del Ejemplo 99/etapa 1) y 4-etinil-N,N-dimetilanilina (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45/Etapas 1 a 4, y luego, la desprotección del grupo TBS como en el Ejemplo 99/Etapa 3. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,35 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,50 (br, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). LRMS [M + H] = 373,2.

Ejemplo 169

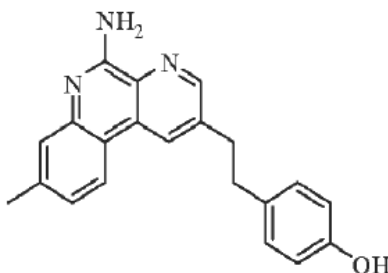
2-(4-(Dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



20 Se preparó 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 1 a 3, pero usando 4-etinil-N,N-dimetilanilina en la etapa 1. ^1H RMN (Acetona- d_6) Base libre: δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,55 (br s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M + H] = 357,2.

Ejemplo 170

4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol



Etapa 1: 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

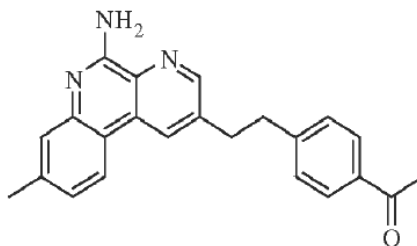
Se preparó 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 79/Etapas 1 a 3, pero usando 1-etinil-4-metoxibenceno en la Etapa 1.

5 Etapa 2: 4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol.

Se preparó 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol a partir de 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa previa), siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 50. ^1H RMN (Metanol- d_4): δ 8,59.

Ejemplo 171

10 1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona



Etapa 1: 5-((4-acetilfenil)etinil)-3-cloropicolinonitrilo

15 Una solución de 1-(4-etinilfenil)etanona (disponible comercialmente) (1 eq.) 3,5-dicloropicolinonitrilo (1 eq.), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (20% en moles), yoduro de cobre (10% en moles) y DMF:Trietilamina (10:1) (0,13 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. Se separaron las dos fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano, y se aisló 5-((4-acetilfenil)etinil)-3-cloropicolinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: 5-(4-acetilfenetil)-3-cloropicolinonitrilo.

25 A una solución de 5-((4-acetilfenil)etinil)-3-cloropicolinonitrilo (de la etapa previa) (1 eq.) en etanol (0,1 M) se agregó óxido de platino (30% en moles). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 5-(4-acetilfenetil)-3-cloropicolinonitrilo en forma de un sólido blanquecino.

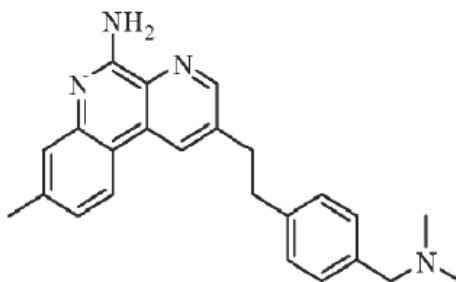
Etapa 3: 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona.

30 Una solución de 5-(4-acetilfenetil)-3-cloropicolinonitrilo (de la etapa previa) (1 eq.) y tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (1,0 eq.), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (10% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (1:1, 0,09 M) se calentó en condiciones de microondas usando un instrumento BIOTAGE INITIATOR 2.0 a 150°C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con etanol/agua. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se

purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 1–(4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)fenil)etanona en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (Metanol– d₄) Sal de TFA: δ 8,69 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,36(d, 1H), 7,28 (d, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LRMS [M + H] = 356,2.

5 Ejemplo 172

2–(4–((Dimetilamino)metil)fenetil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina



Etapas 1: 4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)benzaldehído

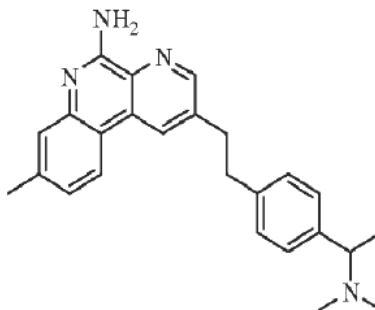
10 Se preparó 4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)benzaldehído a partir de 4–etilbenzaldehído (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 171/Etapas 1 a 3.

Etapas 2: 2–(4–((dimetilamino)metil)fenetil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina.

15 Una solución de 4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)benzaldehído (de la etapa previa) (1 eq.), acetato de sodio (3,5 eq.) y N, N'–dimetil amina clorhidrato (3,5 eq.) disuelta en 1–2, dicloroetano (0,04 M) se calentó a 80°C durante 2 horas en un vial sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta 0°C, y se le agregó tri–acetoxi borohidruro de sodio (1,25 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria usando 10–90% de acetonitrilo/agua como el gradiente, y se aisló 2–(4–
20 ((dimetilamino)metil)fenetil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina en forma de un polvo blanquecino como una sal de TFA. ¹H RMN (Metanol– d₄) Sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 3,30–3,24 (m, 4H), 2,79 (s, 6H), 2,60 (s, 3H). LRMS [M + H] = 371,2.

Ejemplo 173

2–(4–(1–(Dimetilamino)etil)fenetil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina

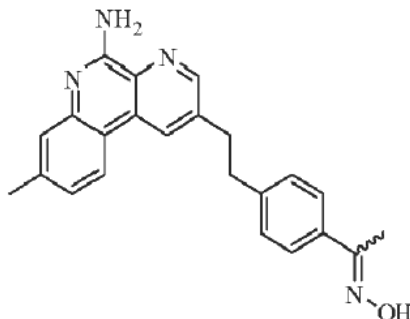


25 Se preparó 2–(4–(1–(dimetilamino)etil)fenetil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina a partir de 1–(4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 172/Etapas 2. ¹H RMN (Metanol– d₄) Sal de TFA: δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44–7,46 (m, 2H), 7,38–7,42 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,70 (d, 3H). LRMS [M + H] = 385,2.

30

Ejemplo 174

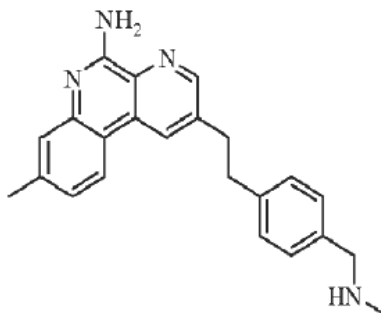
1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona oxima



- 5 Una solución de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) (1 eq.), clorhidrato de hidroxilamina (2 eq.) y 1 gota de HOAc, disuelta en etanol absoluto (0,028 M) se agitó a temperatura ambiente un lapso de 1,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la
- 10 cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 10-80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona oxima como un sólido de color blanco. ¹H RMN (Metanol- d₄): δ □ 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (m, 3H), 4,51 (s, OH), 3,15 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). LRMS [M + H] = 371,2.

Ejemplo 175

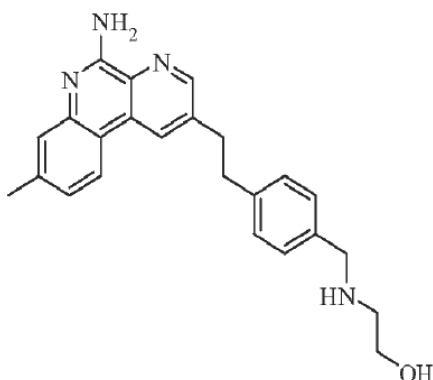
8-Metil-2-(4-((metilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



- 15 Se preparó 8-metil-2-(4-((metilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído (del Ejemplo 172/Etapa 1) y metilamina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 172, etapa 2. ¹H RMN (Acetona- d₆) Sal de TFA: δ 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,32-3,37 (m, 4H), 2,75 (s, 3H),
- 20 2,55 (s, 3H). LRMS [M + H] = 357,2.

Ejemplo 176

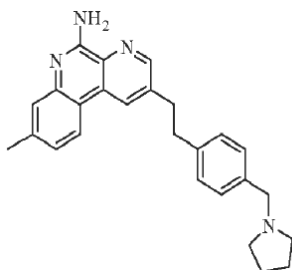
(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)encilamino)etanol



Una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído (del Ejemplo 172/Etapa 1) (1 eq.), etanol amina (8 eq.) y 1 gota de HOAc, disuelta en etanol absoluto (0,018 M) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se agregó NaBH₄ (3,5 eq.), y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria en un sistema de 19 x 50 mm ATLANTIS® de 10 micrones, C 18 (Waters Corp.) usando 10-90% de acetonitrilo (0,035% de TFA) en agua (0,05% de TFA) con el fin de lograr un sólido de color amarillo claro en forma de una sal de TFA. ¹H RMN (Acetona- d₆) Sal de TFA: δ □ 8,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,28(d, 1H), 7,21 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,01 (bs, OH), 2,41 (s, 3H). LRMS [M + H] = 387,2.

Ejemplo 177

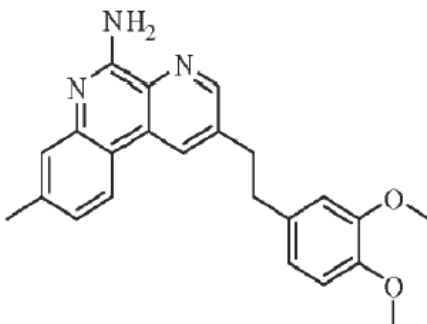
8-Metil-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Se preparó 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzaldehído (del Ejemplo 172/Etapa 1) y pirrolidina, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 172, Etapa 2. ¹H RMN (Acetona- d₆) Sal de TFA: δ □ 8,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,32-3,38 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,20-2,32 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 4H). LRMS [M + H] = 397,2.

Ejemplo 178

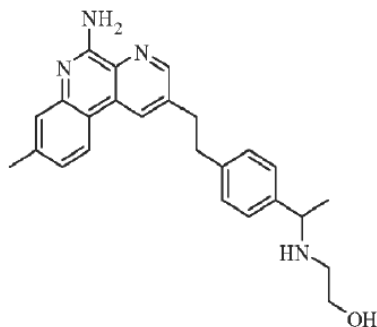
2-(3,4-Dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Se preparó 2-(3,4-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 4-etinil-1,2-dimetoxibenceno (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 1 a 3. ^1H RMN (Acetona- d_6): δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,45 (bs, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,12 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M + H] = 374,2.

5 Ejemplo 179

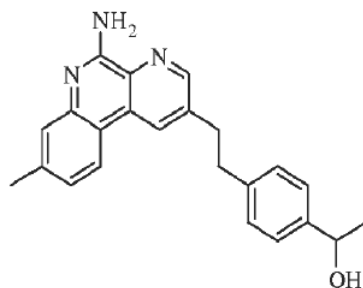
2-(1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol



10 Se preparó 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol (del Ejemplo 171) a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol y etanol amina (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 176. ^1H RMN (Acetona- d_6) de sal de TFA: δ 8,78 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,61 (d, 3H). LRMS [M + H] = 401,2.

Ejemplo 180

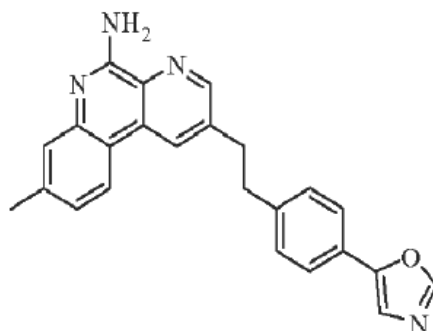
1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol



15 Se aisló 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol (del Ejemplo 171) como un producto lateral durante la aminación reductora como se muestra en el Ejemplo 173. ^1H RMN (Acetona- d_6) de Sal de TFA: 8,90 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,82 (q, 1H), 3,32 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,01 2,55 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). LRMS [M + H] = 358,2.

20 Ejemplo 181

8-Metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

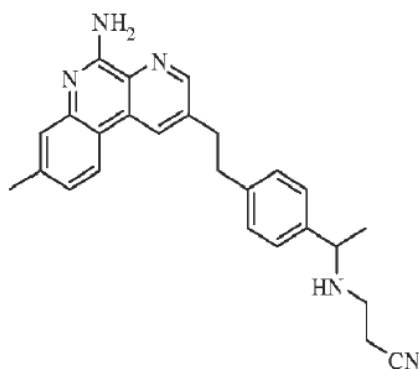


Se preparó 8-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 5-(4-etilfenil)oxazol (disponible comercialmente) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 45/Etapas 1 a 3. ¹H RMN (Acetona- d₆) de Sal de TFA: 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,33 (s, 3H). LRMS [M + H] = 381,2.

5

Ejemplo 182

3-(1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanonitrilo



Una solución de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) (1 eq.), 3-aminopropano nitrilo (disponible comercialmente) (2,5 eq.) disuelta en etanol absoluto (0,014 M) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se agregó NaCNBH₃ (2 eq.), y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria en un sistema de 19 x 50 mm ATLANTIS® 10 micrones C18 (Waters Corp.) usando 10-90% de acetonitrilo (0,035% de TFA) en agua (0,05% de TFA) con el fin de lograr 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro como una sal de TFA. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,43 (bs, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,16 (d, 3H). LRMS [M + H] = 410,2.

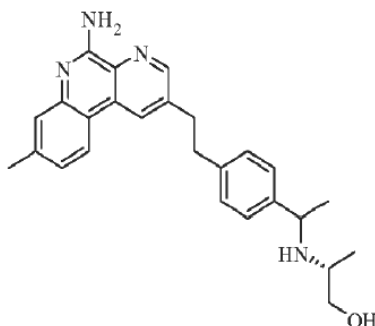
10

15

20

Ejemplo 183

(2R)-2-(1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol



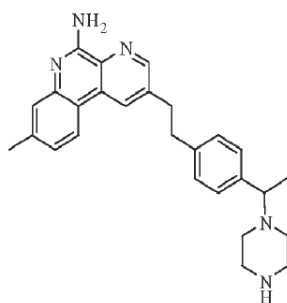
Se preparó (2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y (R)-2-aminopropan-1-ol (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 182. ¹H RMN (Acetona- d₆): δ: 8,94 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (br s, 2H), 7,41 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,23 (d, 3H). LRMS [M + H] = 415,2.

25

Ejemplo 184

8-Metil-2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

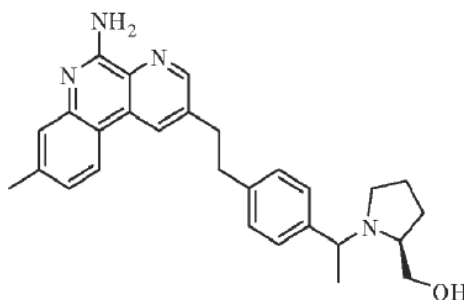
30



- 5 Se preparó 8-metil-2-(4-(1-(piperazin-1-yl)etil)fenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y piperazina (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 182. ^1H RMN (Metanol- d_4) Sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,69 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,42 (d, 3H). LRMS [M + H] = 426,2.

Ejemplo 185

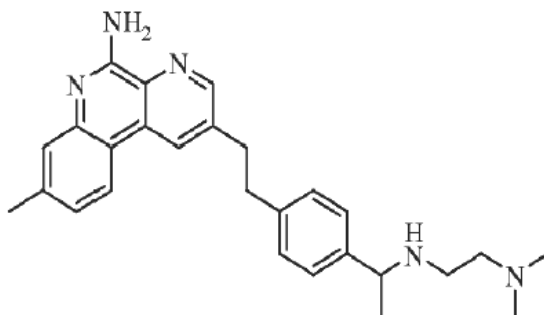
((2S)-1-(1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol



- 10 Se preparó ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 182. ^1H RMN (Acetona- d_6) Sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,36-7,53 (m, 6H), 4,68 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,19-3,21 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 1,75-1,78 (m, 6H), 1,74 (d, 3H). LRMS [M + H] = 441,2.

15 Ejemplo 186

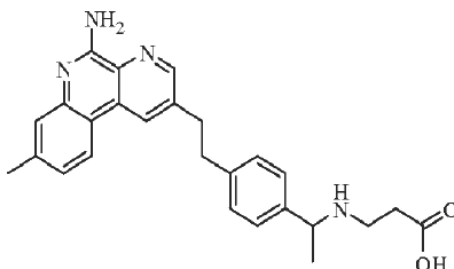
N^1 -(1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)- N^2 , N^2 -dimetiletano-1,2-diamina



- 20 N^1 -(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)- N^2 , N^2 -dimetiletano-1,2-diamina se preparó a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y N^1 , N^1 -dimetiletano-1,2-diamina (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 182. ^1H RMN (Acetona- d_6) Sal de TFA: δ 8,85 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 1,69 (d, 3H). LRMS [M + H] = 428,2.

Ejemplo 187

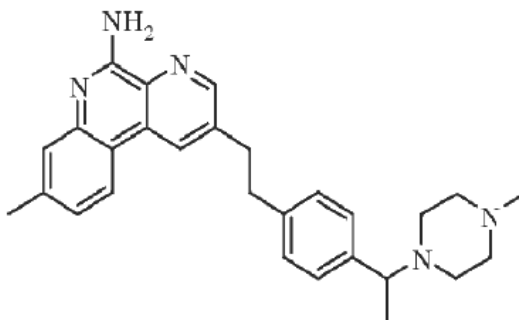
Ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico



Una solución de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) (1 eq.),
 5 ácido 3-aminopropanoico (disponible comercialmente) (5 eq.), trietilamina (3 eq.) disuelta en etanol absoluto (0,042 M) se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se agregó NaCNBH₃ (1 eq.), y la mezcla de reacción se agitó durante otras seis horas a temperatura ambiente. A continuación, se agregó otro equivalente de NaCNBH₃, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otra hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria en un sistema de 19 x 50 mm ATLANTIS® 10 micrones C18 (Waters Corp.) usando 10-90% de acetonitrilo (0,035% de TFA) en agua (0,05% de TFA), con el fin de lograr ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico en forma de un sólido de color blanco como una sal de TFA. ¹H RMN (Metanol- d₄) Sal de TFA: δ 8,74 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,75-3,10 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,55 (d, 3H). LRMS [M + H] = 429,2.

Ejemplo 188

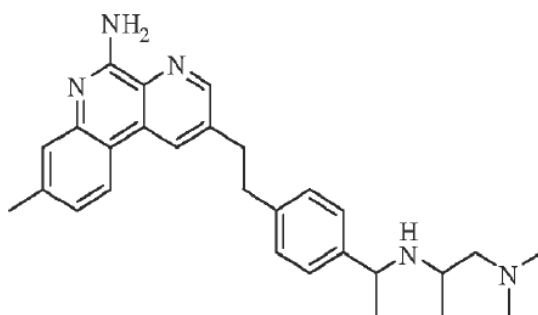
8-Metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



20 Se preparó 8-metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y 1-metilpiperazina (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 182. ¹H RMN (Acetona- d₆) Sal de TFA: δ 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,30 (s, 3H). LRMS [M + H] = 440,2.

Ejemplo 189

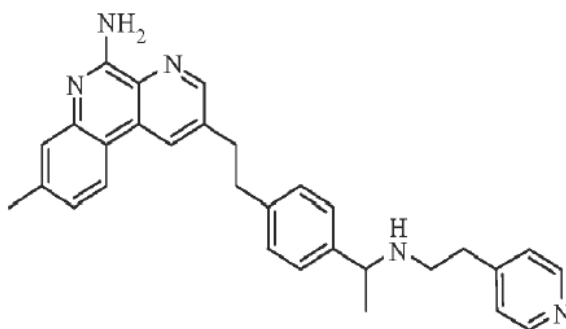
N²-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina



5 Se preparó N^2 -(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)- N^1,N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y N^1,N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (disponible comercialmente) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 182. ^1H RMN (Acetona- d_6) Sal de TFA: δ 8,83 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (d, 2H), 1,66 (d, 3H), 1,39 (d, 3H). LRMS [M + H] = 442,2.

Ejemplo 190

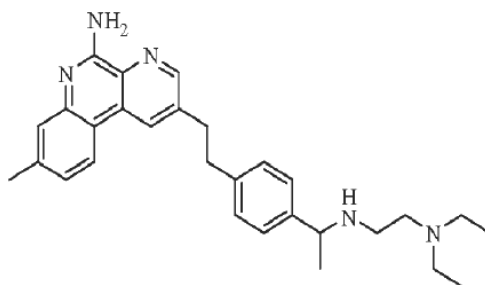
8-Metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)etilamino)etil)fenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



10 Se preparó 8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)etilamino)etil)fenil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y 2-(piridin-4-il)etanamina (disponible comercialmente) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 182. ^1H RMN (Acetona- d_6) Sal de TFA: δ 8,94 (m, 2H), 8,92 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,73 (d, 3H). LRMS [M + H] = 462,2.

Ejemplo 191

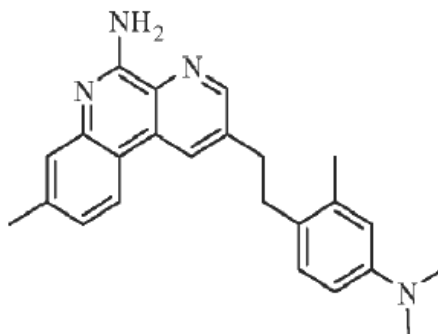
N^1 -(1-(4-(2-(5-Amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)- N^2,N^2 -dietiletano-1,2-diamina



20 Se preparó N^1 -(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)- N^2,N^2 -dietiletano-1,2-diamina a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y N^1,N^1 -dietiletano-1,2-diamina (disponible comercialmente) siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 182. ^1H RMN (Acetona- d_6) Sal de TFA: δ : 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,74 (d, 3H), 1,34 (t, 6H). LRMS [M + H] = 456,2.

Ejemplo 192

2-((4-(Dimetilamino)-2-metilfenil)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



Etapa 1: 4-yodo-N,N,3-trimetilanilina

- 5 Una solución de 4-yodo-3-metilaniлина (disponible comercialmente) (1 eq.), NaHCO₃ (2,5 eq.) y yodometano (2,5 eq.), en DMF (0,2 M), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, y se aisló 4-yodo-N,N,3-trimetilanilina en forma de un sólido de color amarillo

Etapa 2: Síntesis de: N,N,3-trimetil-4-((trimetilsilil)etil)anilina

- 15 Una solución de 4-yodo-N,N,3-trimetilanilina (de la etapa previa) (1 eq.), etiltrimetilsilano (1,5 eq.), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (20% en moles), yoduro de cobre (20% en moles) y trietilamina (0,4 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio. Se separaron las dos fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano, y se aisló N,N,3-trimetil-4-((trimetilsilil)etil)anilina en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: 4-etil-N,N,3-trimetilanilina

- 25 Una solución de N,N,3-trimetil-4-((trimetilsilil)etil)anilina (de la etapa previa) (1 eq.), K₂CO₃ (2,5 eq.), en MeOH ((0,15 M) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los sólidos se separaron mediante la filtración, y el líquido se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-80% de acetato de etilo en hexano, y se aisló 4-etil-N,N,3-trimetilanilina en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: 3-cloro-5-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etil) picolinonitrilo

- 30 Una solución de 4-etil-N,N,3-trimetilanilina (de la etapa previa) (1 eq.) 3,5-dicloropicolinonitrilo (1,2 eq.), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (10% en moles), yoduro de cobre (10% en moles) y DMF:trietilamina (0,28 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio. Se separaron las dos fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano, y se aisló 3-cloro-5-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etil) picolinonitrilo en forma de un sólido amarillento.

Etapa 5: 2-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

- 40 Una solución de tert-butil 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato (1,3 eq.) y 3-cloro-5-((4-(dimetilamino)-2-metilfenil)etil) picolinonitrilo (de la etapa previa) (1,0 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10% en moles) y solución acuosa de carbonato de sodio, 2 N (2,0 eq.), en tolueno/etanol (2:1, 0,17 M) se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol. Los sólidos insolubles se separaron mediante la filtración, y el filtrado se concentró al vacío de modo de obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema

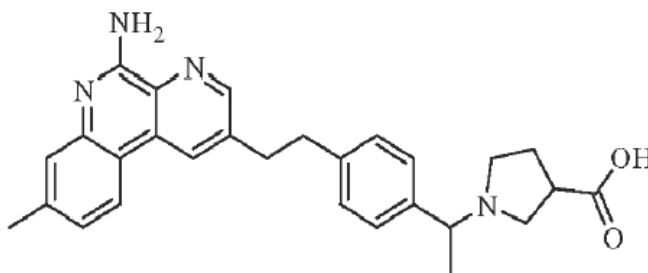
COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr 2–((4–(dimetilamino)–2–metilfenil)etil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina en forma de un sólido de color amarillo,

Etapa 6: 2–(4–(dimetilamino)–2–metilfenil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina

5 A una solución de 2–((4–(dimetilamino)–2–metilfenil)etil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina (1 eq.), (de la etapa previa) en acetato de etilo/etanol (1:5, 0,035 M) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón (0,2 eq.). Se introdujo gas hidrógeno por medio de un balón, y la reacción se agitó durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparatoria en un sistema de 19 x 50 mm ATLANTIS® 10 micrones C18 (Waters Corp.) usando 10–90% de acetonitrilo (0,035% TFA) en agua (0,05% TFA), con el fin de lograr 2–(4–(dimetilamino)–2–metilfenil)–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina como un sólido de color blanco en forma de una sal de TFA. ¹H RMN (Acetona–d₆) Sal de TFA: δ 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 3,32 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LRMS [M + H] = 371,2.

Ejemplo 193

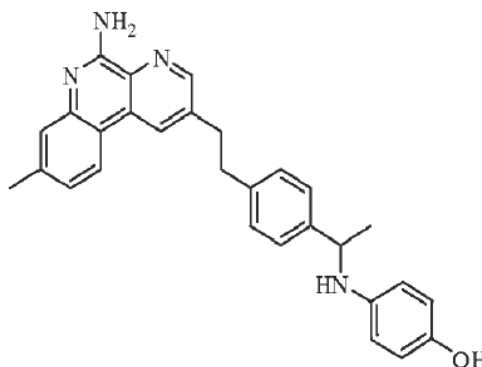
Ácido 1–(1–(4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)fenil)etil)pirrolidina–3–carboxílico



15 Se preparó ácido 1–(1–(4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)fenil)etil)pirrolidina–3–carboxílico a partir de 1–(4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y ácido pirrolidina–3–carboxílico (disponible comercialmente), siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 187, excepto que, en este caso, se usó ácido acético en lugar de la trietilamina (30%). ¹H RMN (Acetona–d₆) Sal de TFA: δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,77 (d, 3H). LRMS [M + H] = 455,2.

Ejemplo 194

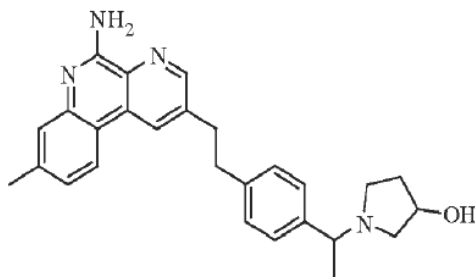
4–(1–(4–(2–(5–Amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)fenil)etilamino)fenol



25 Se preparó 4–(1–(4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)fenil)etilamino)fenol a partir de 1–(4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y 4–aminofenol, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 187, excepto que, en este caso, se usó ácido acético en lugar de trietilamina (28%). ¹H RMN (Acetona–d₆) Sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,06 (d, 3H). LRMS [M + H] = 449,2.

Ejemplo 195

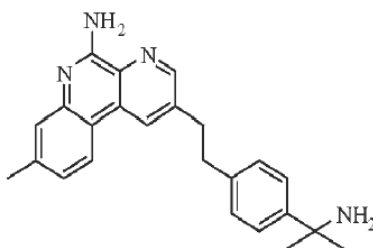
1–(1–(4–(2–(5–Amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2 il)etil)fenil)etil)pirrolidin–3–ol



5 Se preparó 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2 il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-ol a partir de 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona (del Ejemplo 171) y pirrolidin-3-ol, siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 187, excepto que, en este caso, se usó ácido acético en lugar de trietilamina (20%). ¹H RMN (Acetona- d₆) Sal de TFA: δ 8,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 4,41(m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (d, 3H). LRMS [M + H] = 427,2.

Ejemplo 196

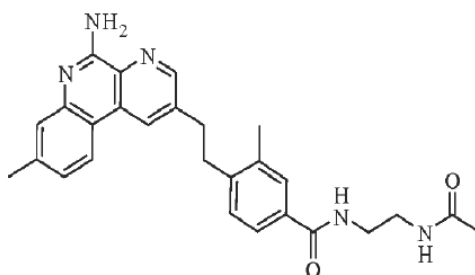
2-(4-(2-Aminopropan-2-il)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina



10 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo (del Ejemplo 64, etapa 1) (1 eq.), disuelta en THF seco (0,029 M) se agregó, muy lentamente, bromuro de metil magnesio (6 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. A continuación, se agregó al matraz de reacción tetra-isopropóxido de titanio (3 eq.) en un período de tiempo de diez minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. Se separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria en un sistema de 19 x 50 mm ATLANTIS® 10 micrones C18 (Waters Corp.), usando 10-90% de acetonitrilo (0,035% de TFA) en agua (0,05% de TFA) con el fin de lograr 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina como un sólido de color blanco, de la sal de TFA. ¹H RMN (Metanol- d₄) Sal de TFA δ: 9,01 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,82 (6H). LRMS [M + H] = 371,2.

Ejemplo 197

N-(2-Acetamidoetil)-4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida

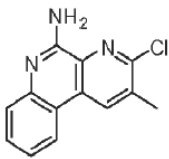
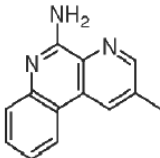


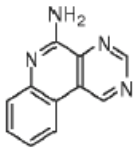
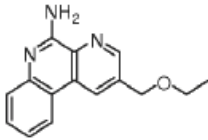
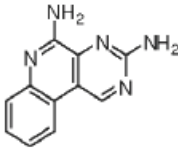
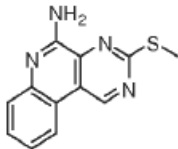
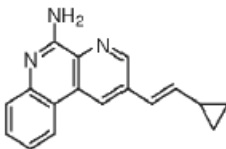
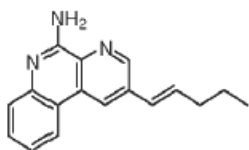
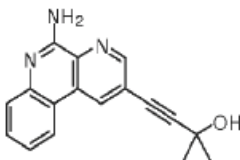
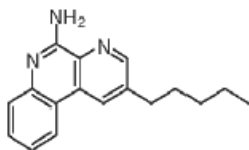
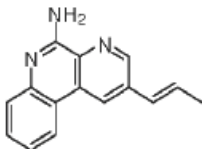
25 A una solución de cloruro de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoilo (Ejemplo 116/Etapa 2) y trietilamina (2,5 eq.) en éter (0,05 M) se agregó N-(2-aminoetil)acetamida (5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se

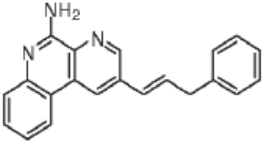
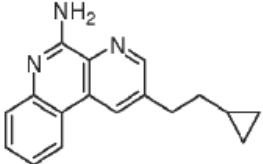
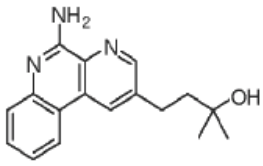
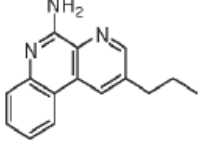
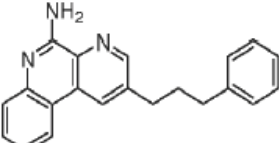
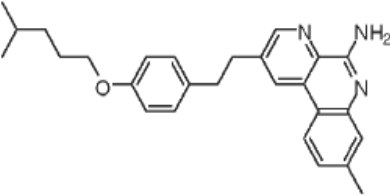
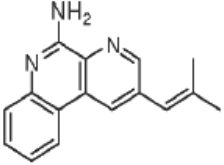
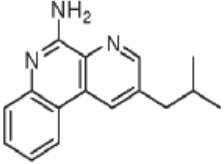
separaron las dos fases, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) usando 0–80% de acetato de etilo en hexano, con el fin de lograr N-(2-acetamidoetil)-4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida como un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51–7,56 (m, 2H), 7,10–7,16 (m, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,50–3,59 (m, 4H), 3,08–3,16 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,35(s, 3H). LRMS [M + H] = 455,2.

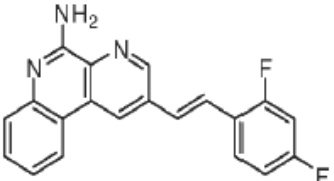
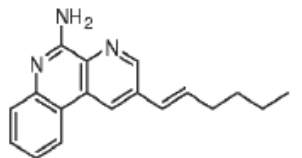
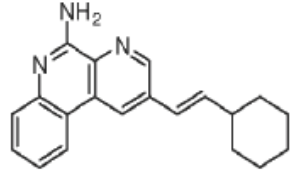
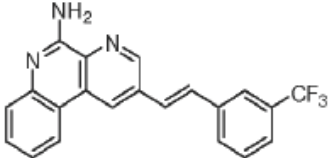
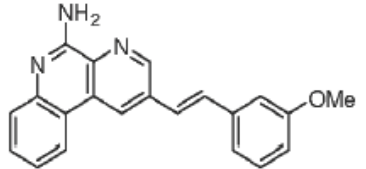
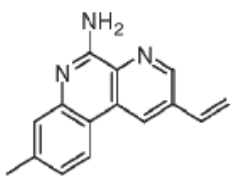
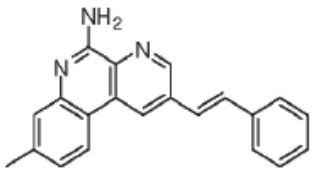
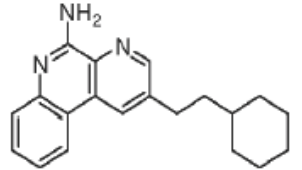
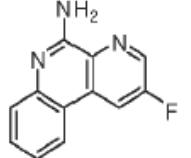
5 Compuestos representativos adicionales de la Fórmula (I), preparados siguiendo los procedimientos que se describen anteriormente, se exponen en la Tabla 1. Los compuestos 3, 5, 6, 53, 55, 58 a 64 y 75 deben ser entendidos solamente como ejemplos de referencia

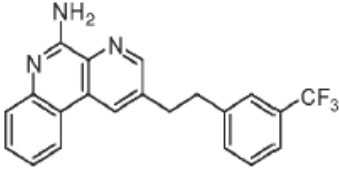
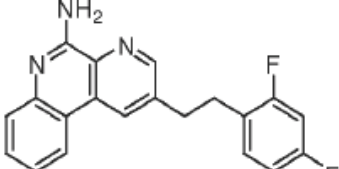
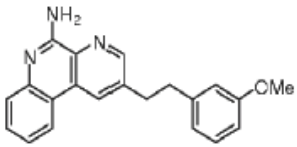
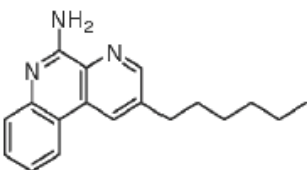
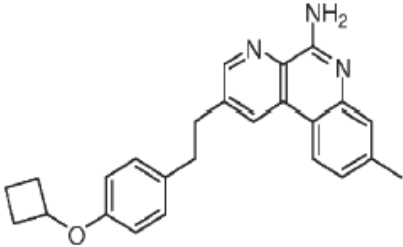
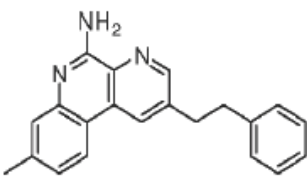
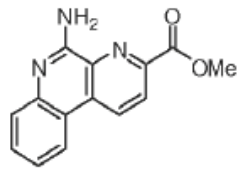
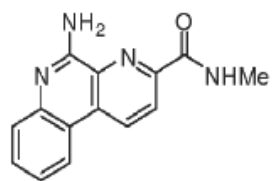
10

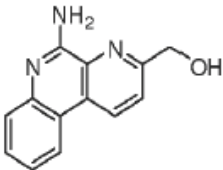
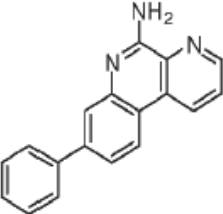
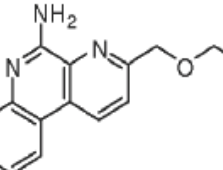
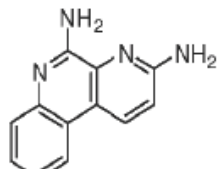
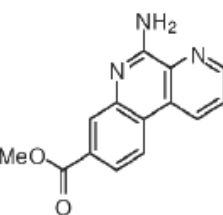
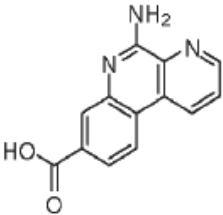
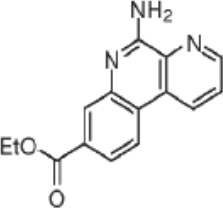
Compuesto Número	Estructura	Datos Físicos MS (m/z) [M+H]
1		244.0
2		210.2

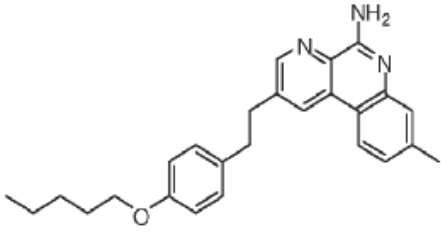
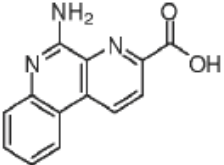
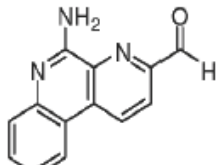
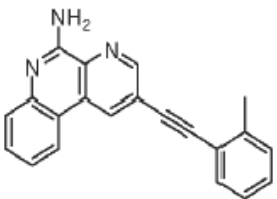
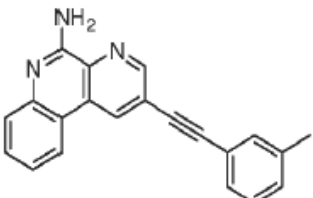
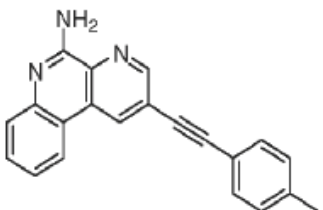
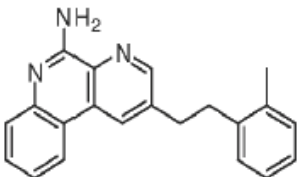
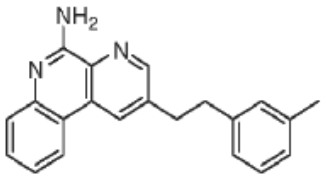
3		197.1
4		254.1
5		212.1
6		243.1
7		262.1
8		264.1
9		278.1
10		266.2
11		236.2

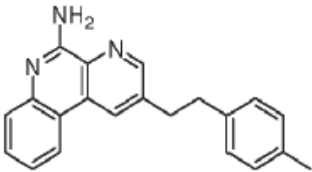
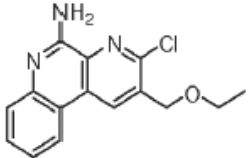
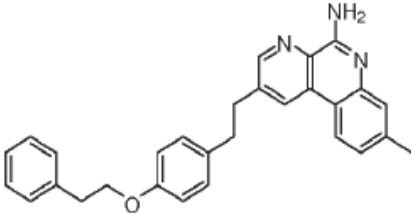
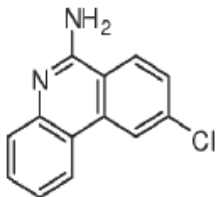
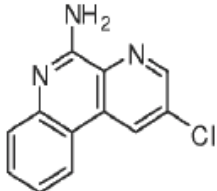
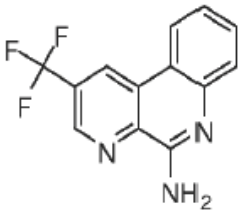
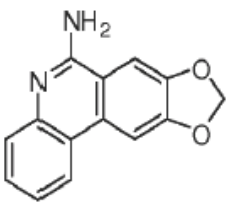
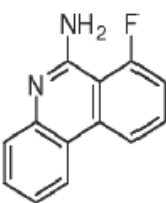
12		312.1
13		264.1
14		282.1
15		238.2
16		314.2
17		414.2
18		250.1
19		252.1

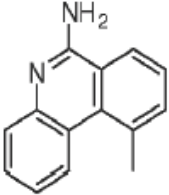
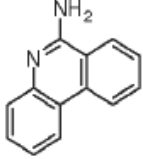
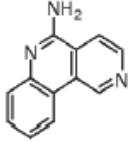
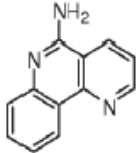
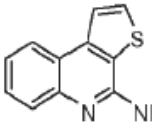
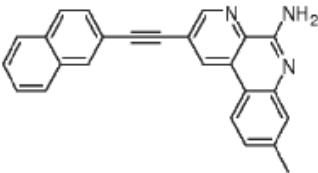
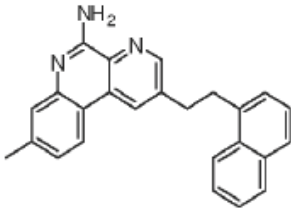
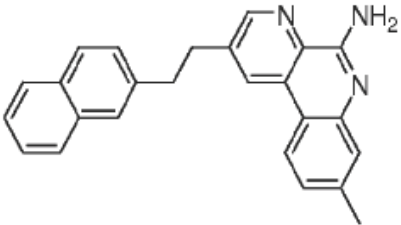
20		334.1
21		278.2
22		304.2
23		366.2
24		328.2
25		236.1
26		312.2
27		306.1
28		214.0

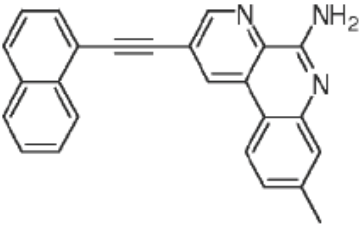
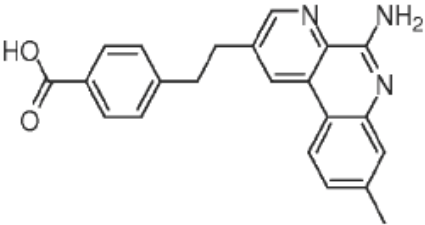
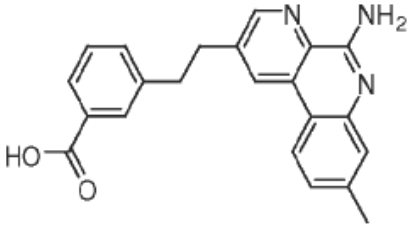
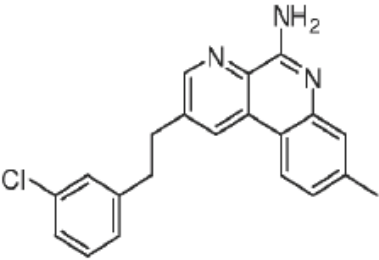
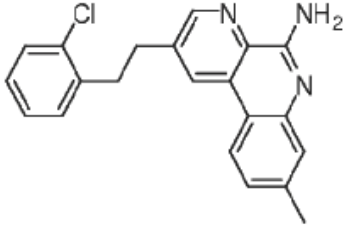
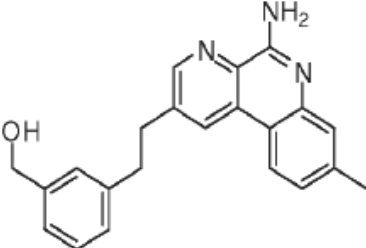
29		368.1
30		336.1
31		330.2
32		280.2
33		384.2
34		314.2
35		254.1
36		253.1

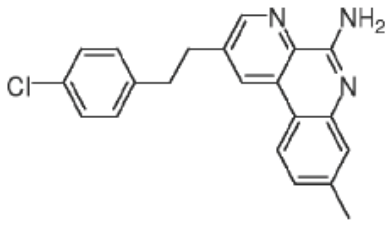
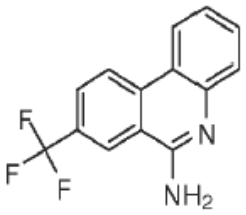
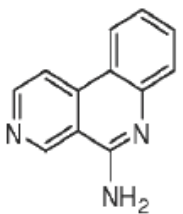
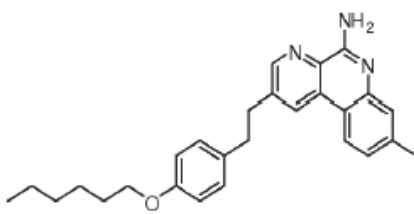
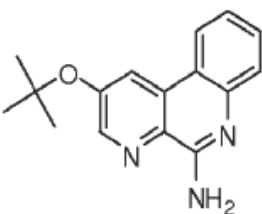
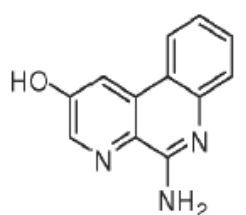
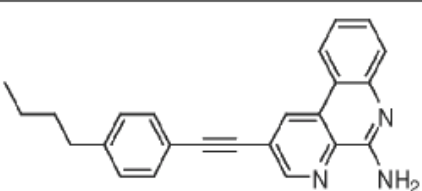
37	 <chem>Nc1nc2ccccc2nc1CO</chem>	226.1
38	 <chem>Nc1nc2ccccc2nc1-c3ccccc3</chem>	272.1
39	 <chem>Nc1nc2ccccc2nc1COCC</chem>	254.1
40	 <chem>Nc1nc2ccccc2nc1N</chem>	211.1
41	 <chem>Nc1nc2ccccc2nc1C(=O)OC</chem>	254.1
42	 <chem>Nc1nc2ccccc2nc1C(=O)O</chem>	240.1
43	 <chem>Nc1nc2ccccc2nc1C(=O)OCC</chem>	268.1

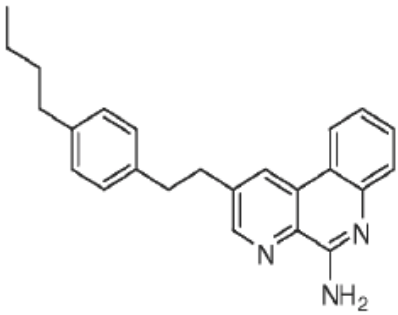
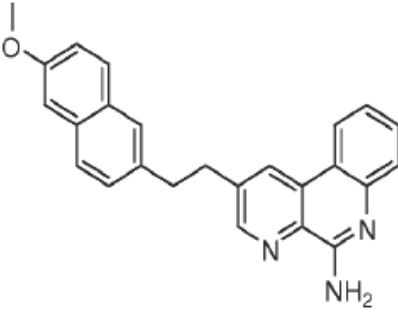
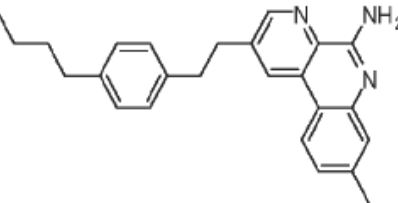
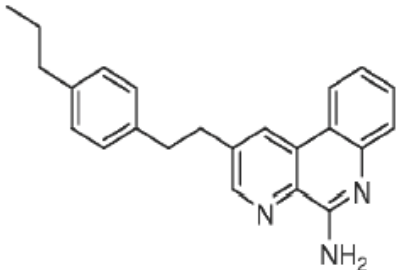
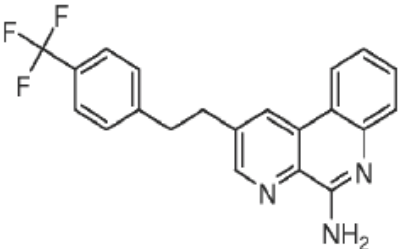
44		400.2
45		240.1
46		224.1
47		310.1
48		310.1
49		310.1
50		314.2
51		314.2

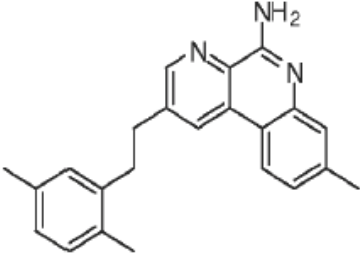
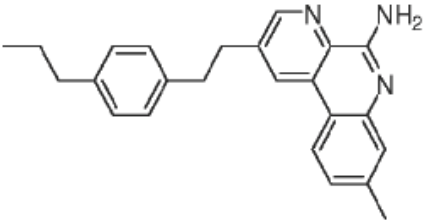
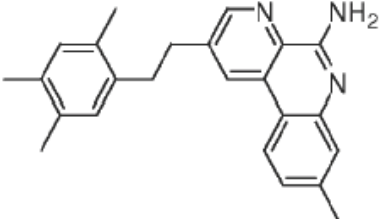
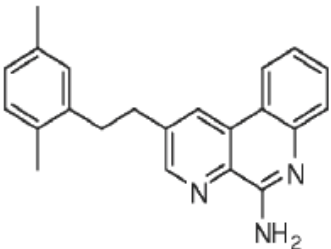
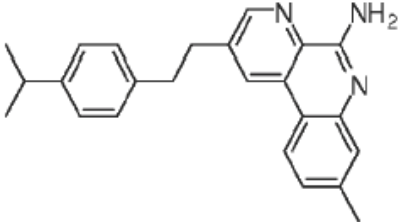
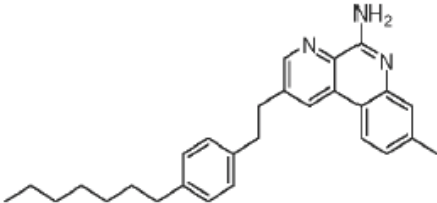
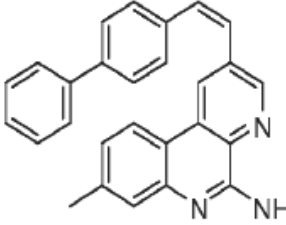
52		314.2
53		288.1
54		434.2
55		229.1
56		230.0
57		264.1
58		239.1
59		213.1

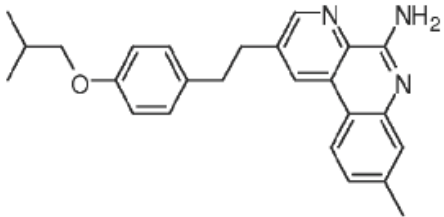
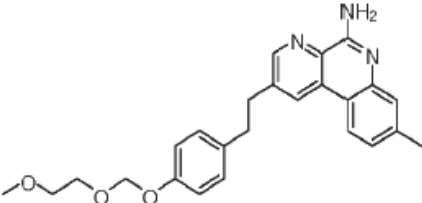
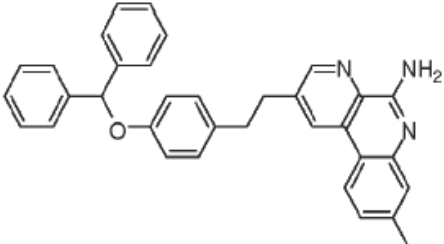
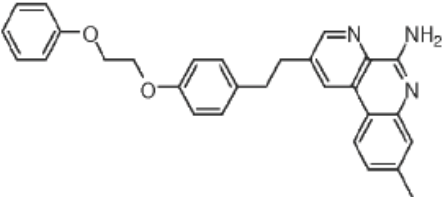
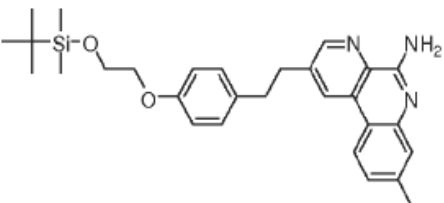
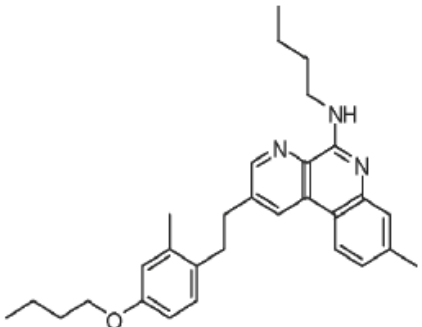
60		209.1
61		195.1
62		196.1
63		196.1
64		201.2
65		360.1
66		364.5
67		364.5

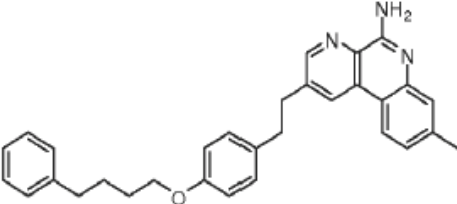
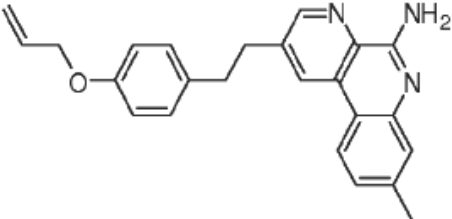
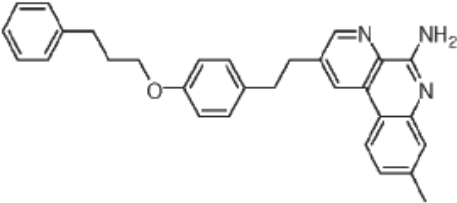
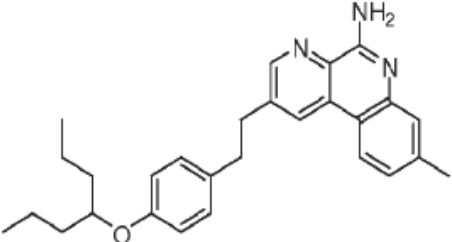
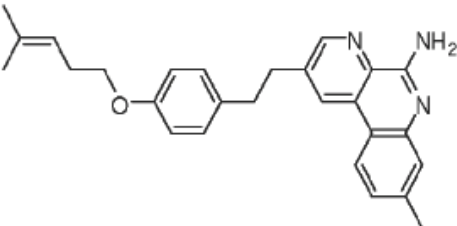
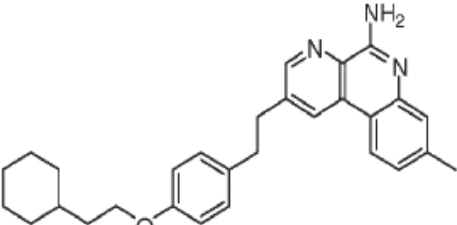
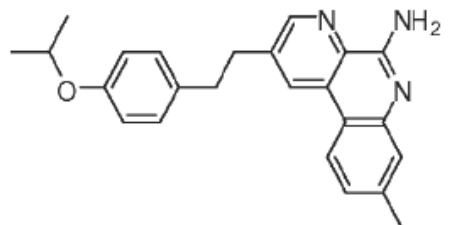
68		360.1
69		358.4
70		358.4
71		348.8
72		348.8
73		344.4

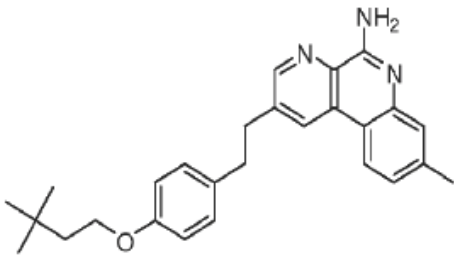
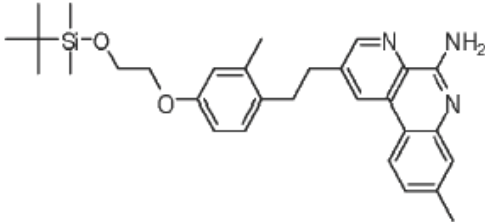
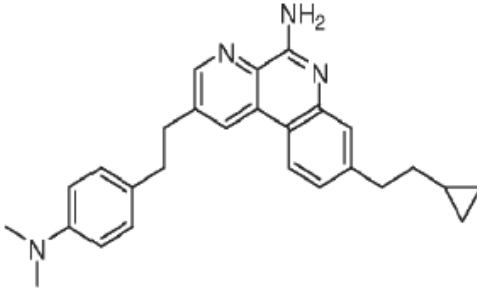
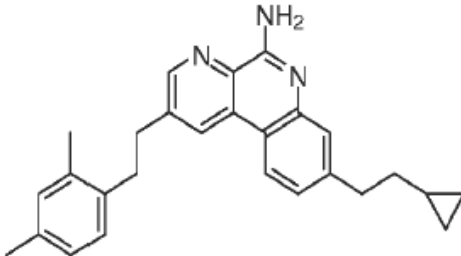
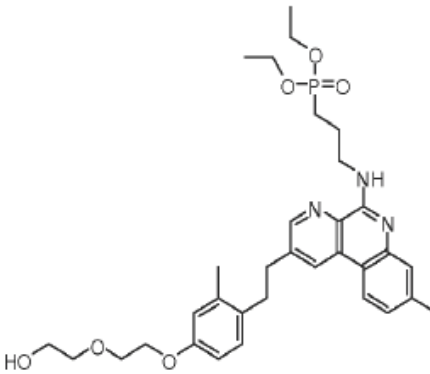
74		348.8
75		263.0
76		196.0
77		414.3
78		268.1
79		212.0
80		352.1

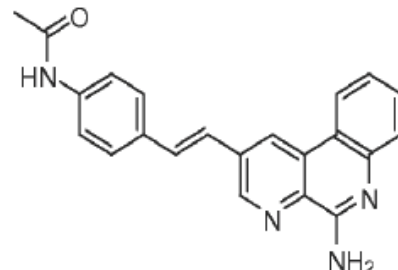
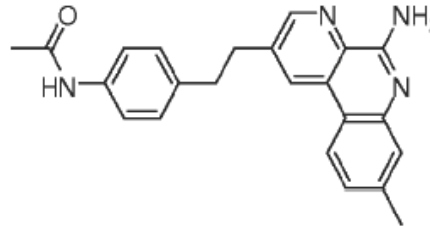
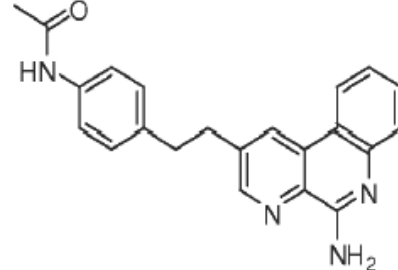
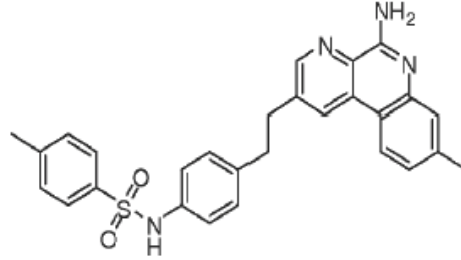
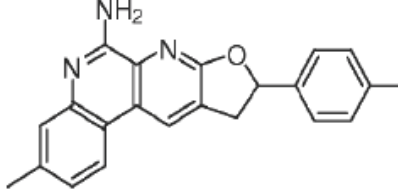
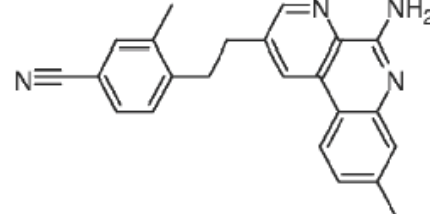
81		356.2
82		
83		380.1
84		370.2
85		342.1
86		368.1

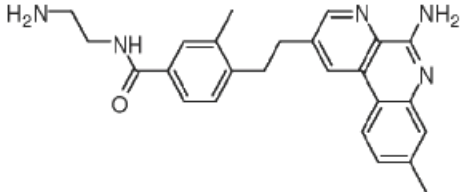
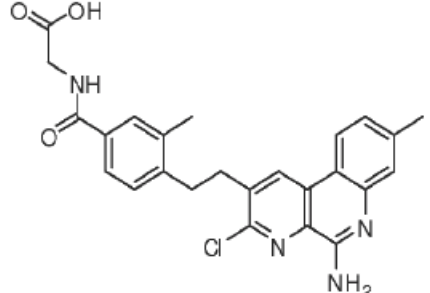
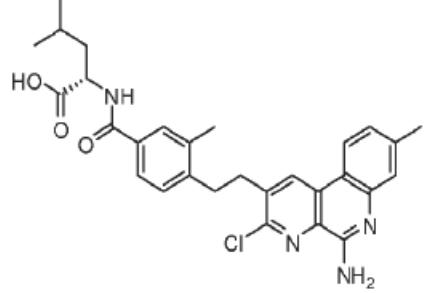
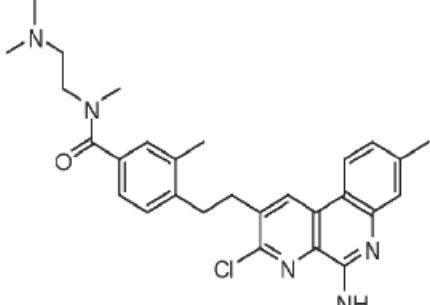
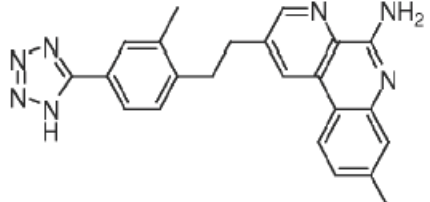
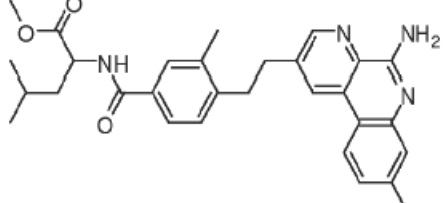
87		342.1
88		356.2
89		356.2
90		328.1
91		356.2
92		412.2
93		388.1

94		386.2
95		418.2
96		496.2
97		450.2
98		488.2
99		456.3

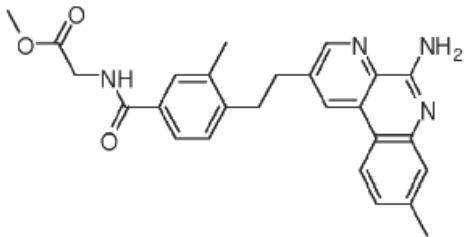
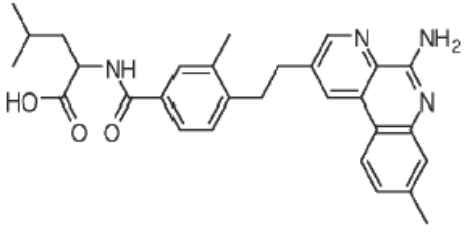
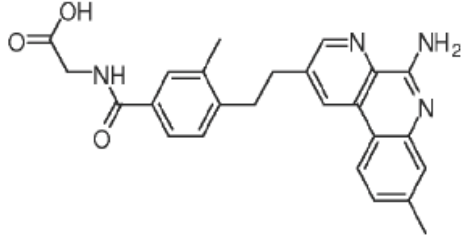
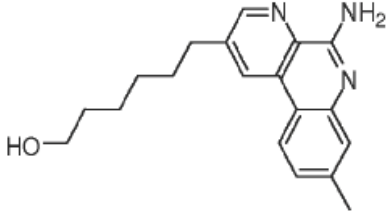
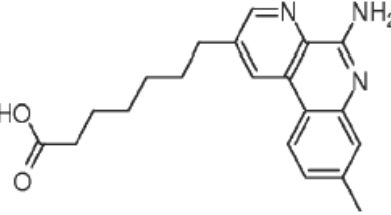
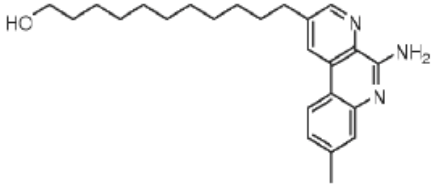
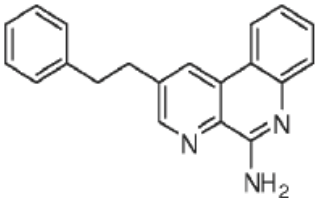
100		462.3
101		370.2
102		448.6
103		428.3
104		412.2
105		440.3
106		372.2

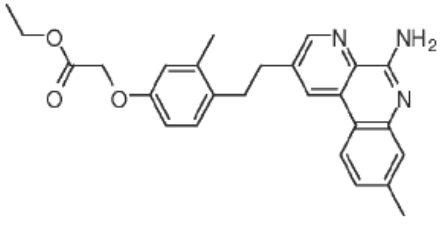
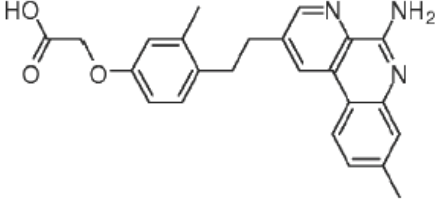
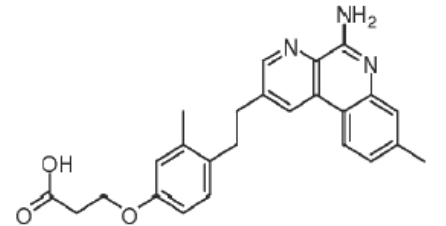
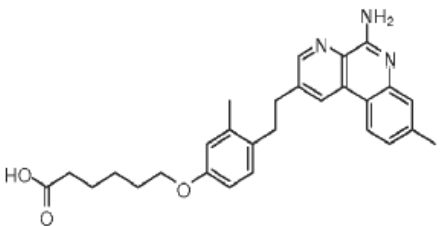
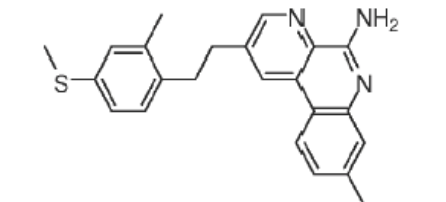
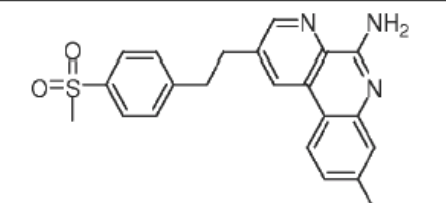
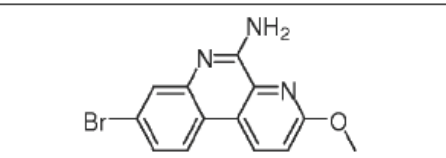
107		414.3
108		502.3
109		411.3
110		396.2
111		610.3

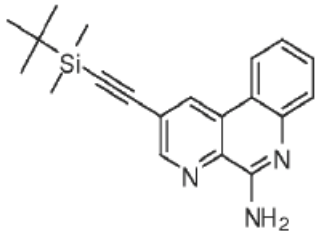
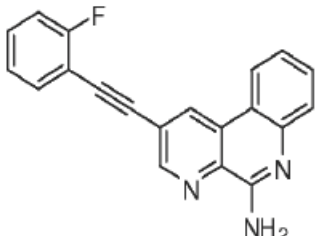
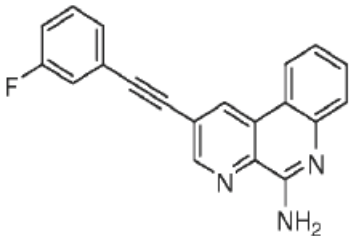
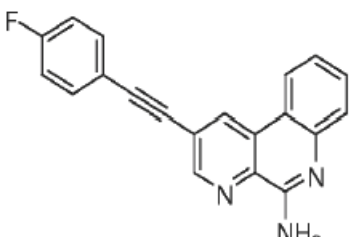
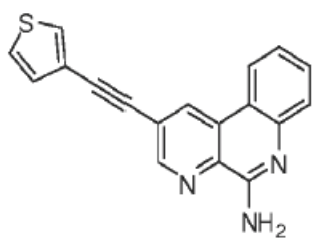
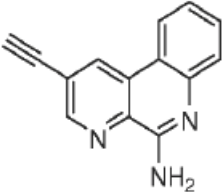
112		355.2
113		371.2
114		357.2
115		483.2
116		342.2
117		353.2

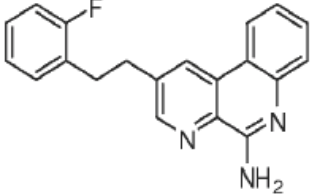
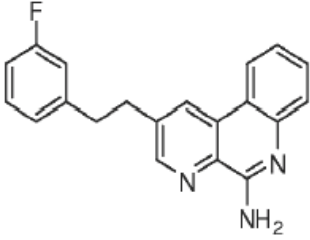
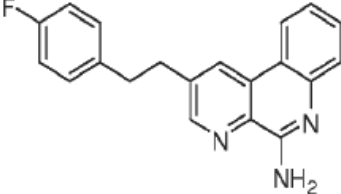
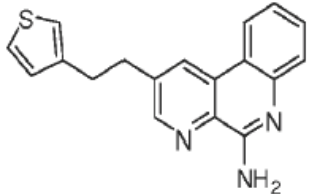
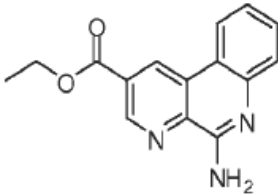
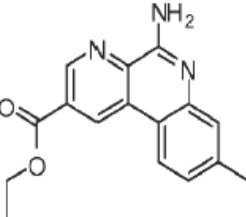
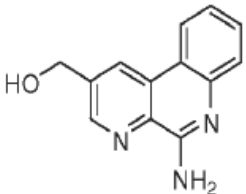
118		414.2
119		463.2
120		519.2
121		490.2
122		396.2
123		499.3

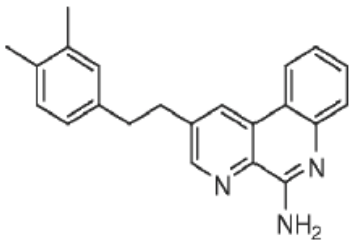
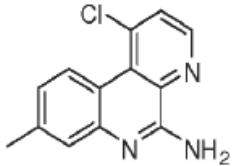
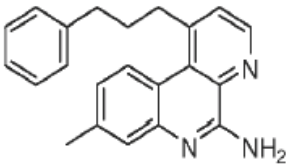
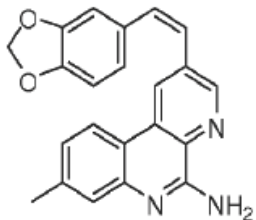
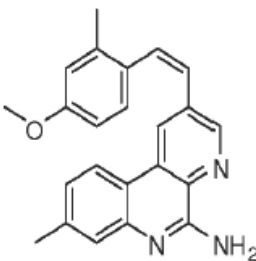
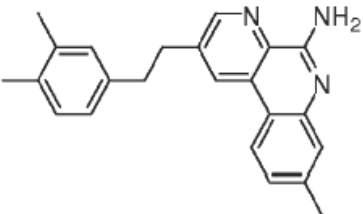
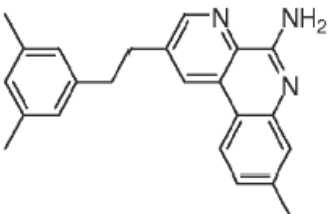
ES 2 546 213 T3

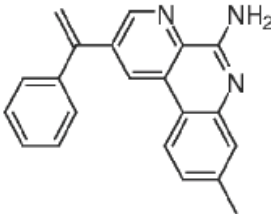
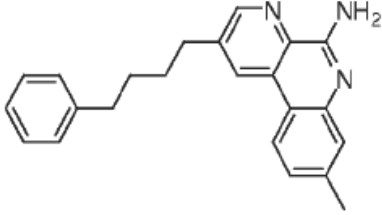
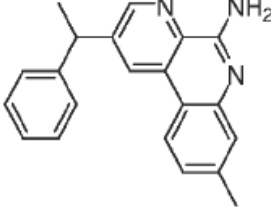
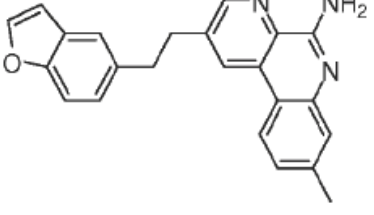
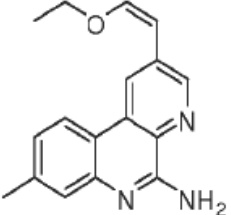
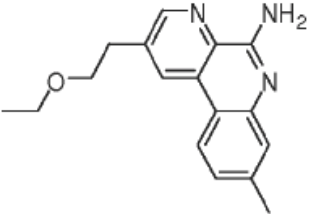
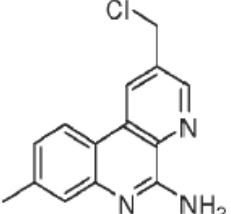
124		443.2
125		485.3
126		429.2
127		310.2
128		338.2
129		380.3
130		300.1

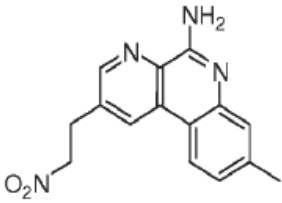
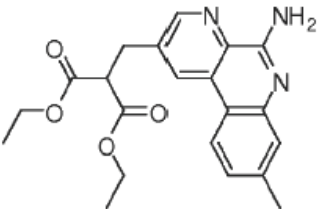
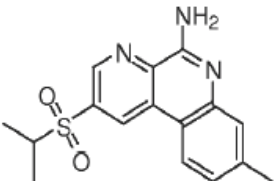
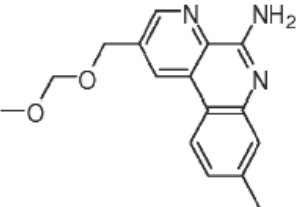
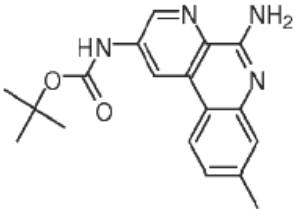
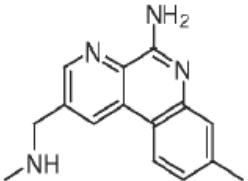
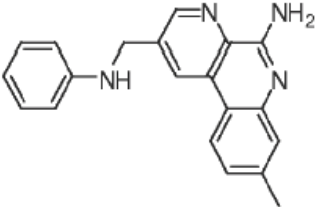
131		430.2
132		402.2
133		416.2
134		458.2
135		374.2
136		392.1
137		304.0

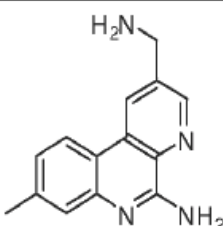
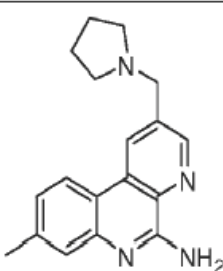
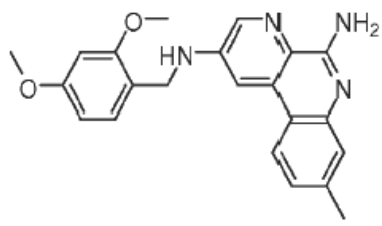
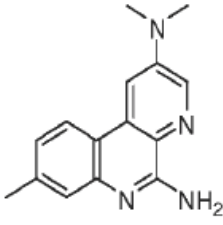
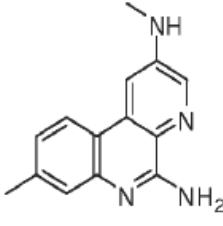
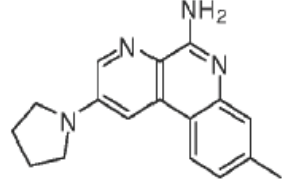
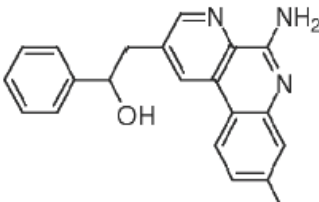
138	 <chem>C[Si](C)(C)C#Cc1cnc2c1nc(N)c2</chem>	334.2
139	 <chem>Fc1ccccc1C#Cc2cnc3c2nc(N)c3</chem>	314.1
140	 <chem>Fc1cccc(c1)C#Cc2cnc3c2nc(N)c3</chem>	314.1
141	 <chem>Fc1ccc(cc1)C#Cc2cnc3c2nc(N)c3</chem>	314.1
142	 <chem>C1=CC=C(S1)C#Cc2cnc3c2nc(N)c3</chem>	302.1
143	 <chem>C#Cc1cnc2c1nc(N)c2</chem>	220.1

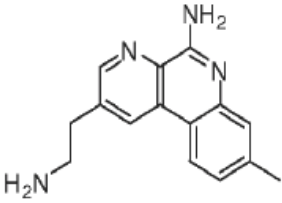
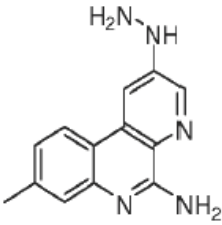
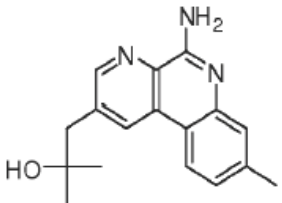
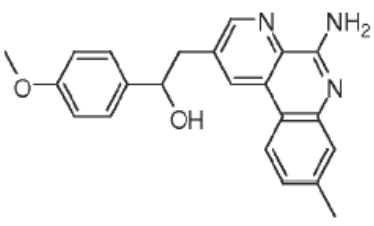
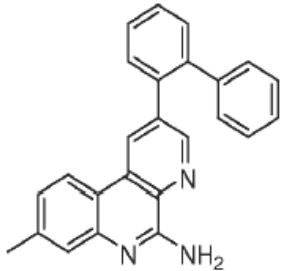
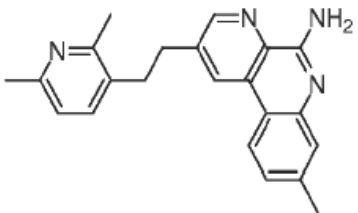
144		318.1
145		318.1
146		318.1
147		306.1
148		268.1
149		282.1
150		226.1

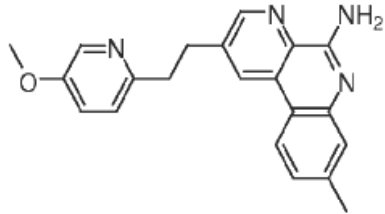
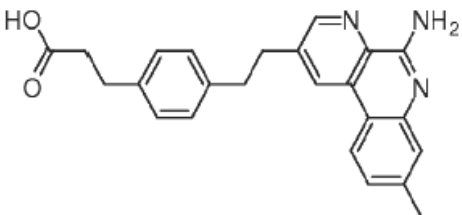
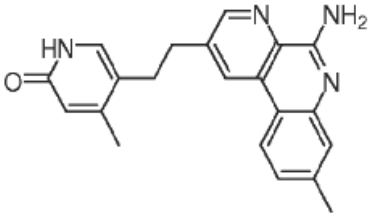
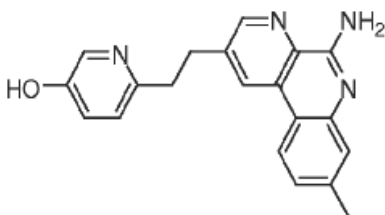
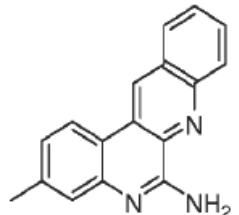
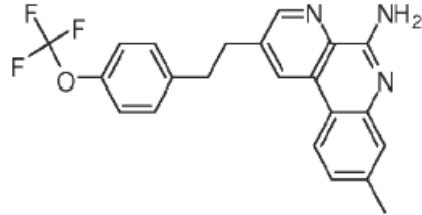
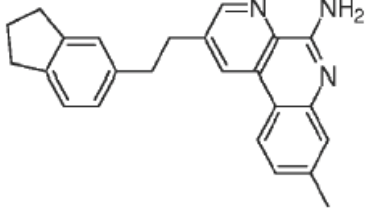
151		328.2
152		244.1
153		328.2
154		356.1
155		356.2
156		342.2
157		342.2

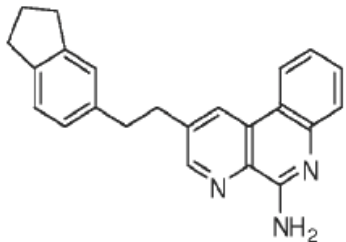
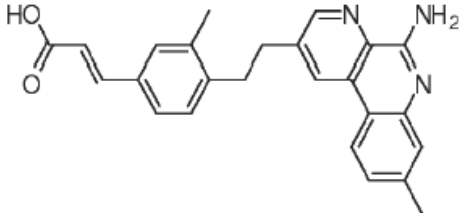
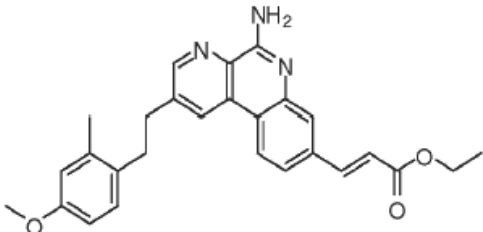
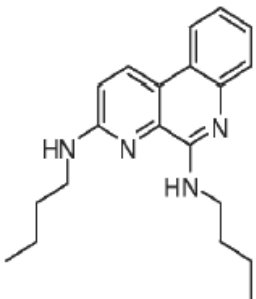
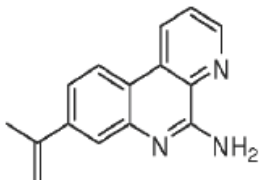
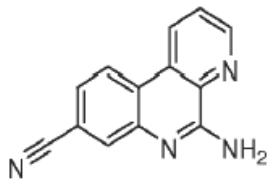
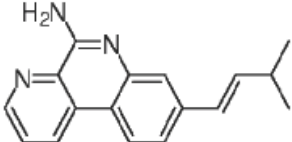
158		312.1
159		342.2
160		314.2
161		353.2
162		280.1
163		282.2
164		258.1

165		283.1
166		382.2 int
167		316.1
168		284.1
169		325.2
170		253.1
171		315.2

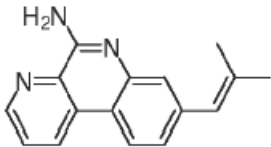
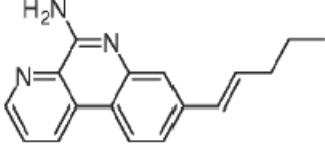
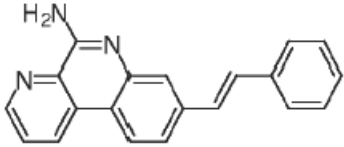
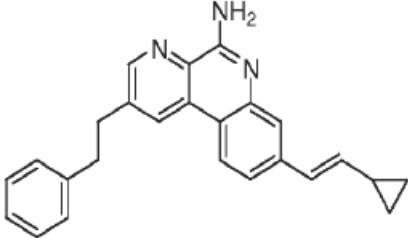
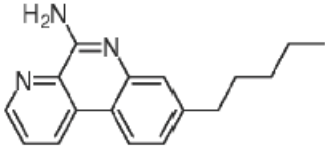
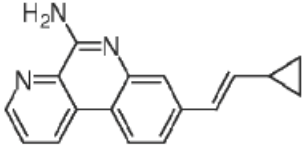
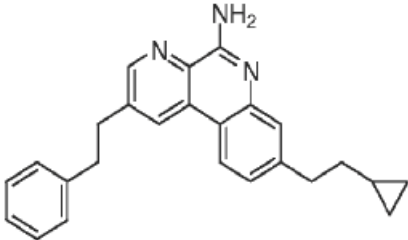
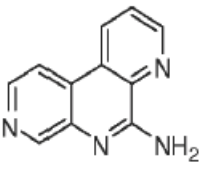
172	 <chem>Cc1ccc2nc(N)c3cc(CN)nc3n2</chem>	239.1
173	 <chem>Cc1ccc2nc(N)c3cc(CN1CCCC1)nc3n2</chem>	293.2
174	 <chem>Cc1ccc2nc(N)c3cc(NC4C=CC(OC)C(OC)=C4)nc3n2</chem>	375.2
175	 <chem>Cc1ccc2nc(N)c3cc(N(C)C)nc3n2</chem>	253.1
176	 <chem>Cc1ccc2nc(N)c3cc(NC)nc3n2</chem>	239.1
177	 <chem>Cc1ccc2nc(N)c3cc(N4CCCC4)nc3n2</chem>	279.2
178	 <chem>Cc1ccc2nc(N)c3cc(C(O)Cc4ccccc4)nc3n2</chem>	330.2

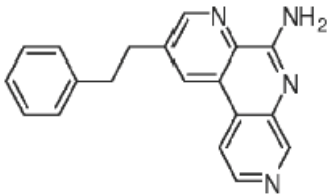
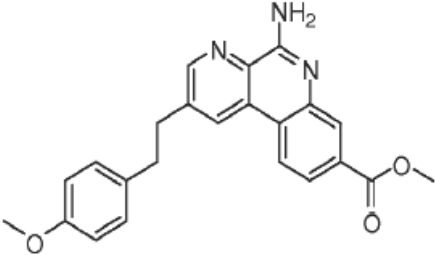
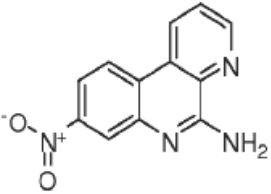
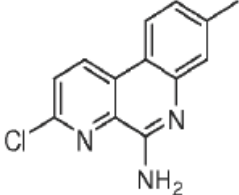
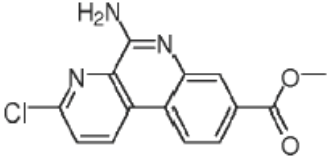
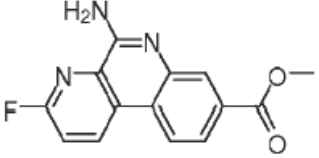
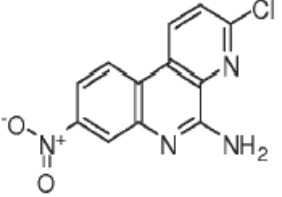
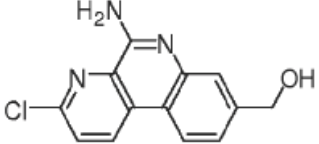
179		253.1
180		240.1
181		282.2
182		360.2
183		362.2
184		343.2

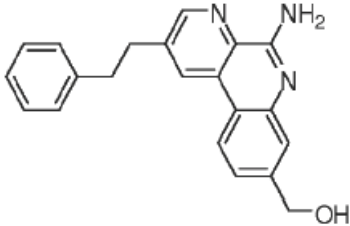
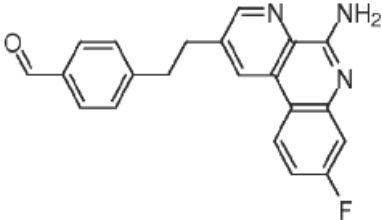
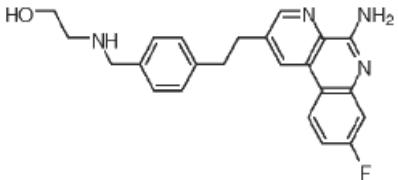
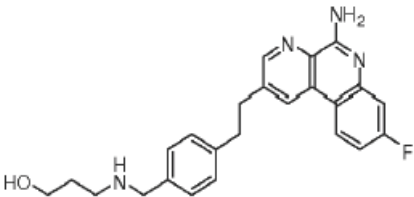
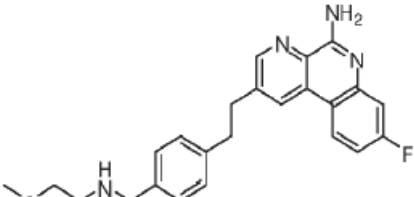
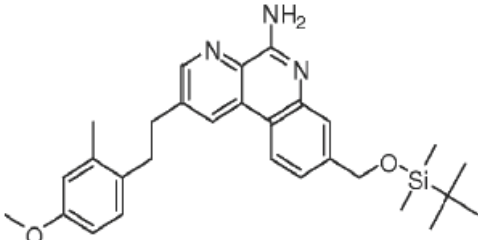
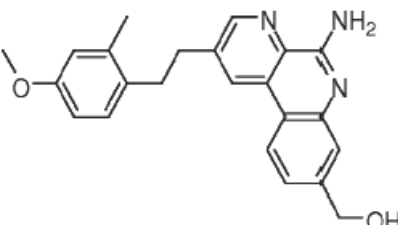
185		345.2
186		386.2
187		345.2
188		331.1
189		260.1
190		398.1
191		354.2

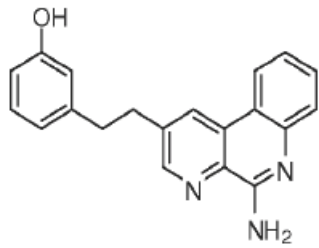
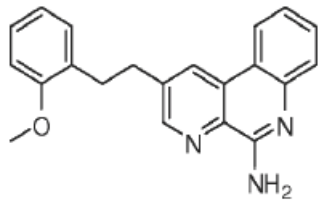
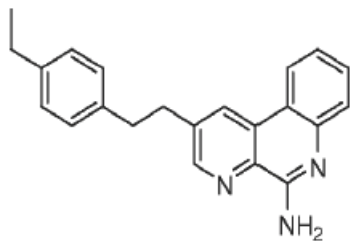
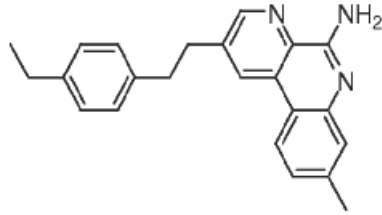
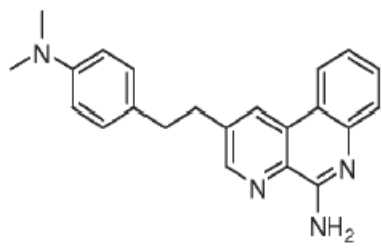
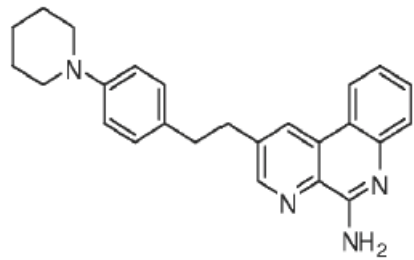
192		340.2
193		398.2
194		442.2
195		323.2
196		236.1
197		221.1
198		264.1

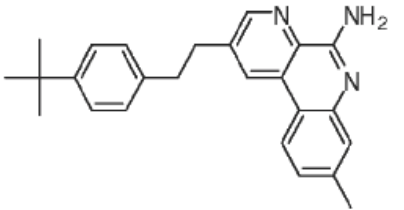
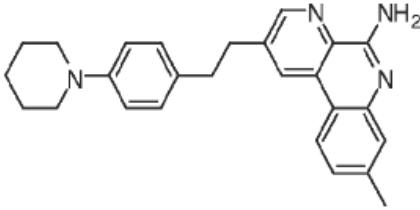
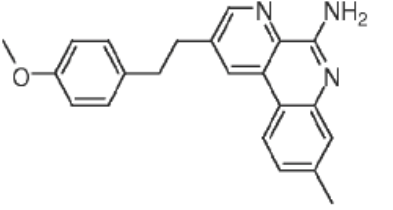
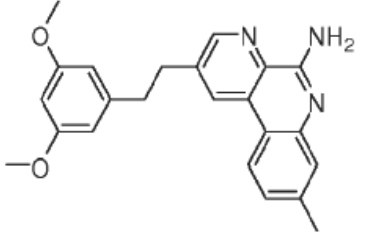
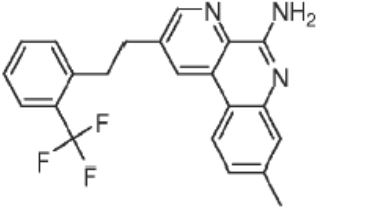
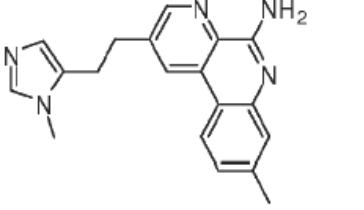
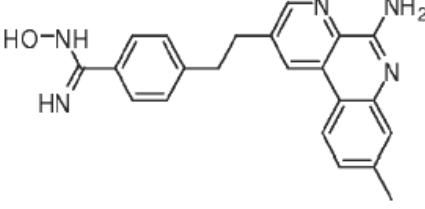
ES 2 546 213 T3

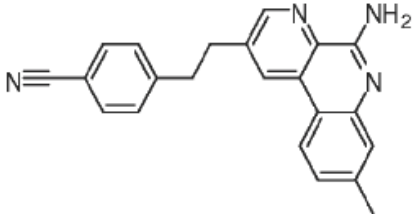
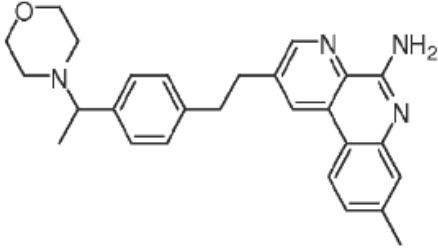
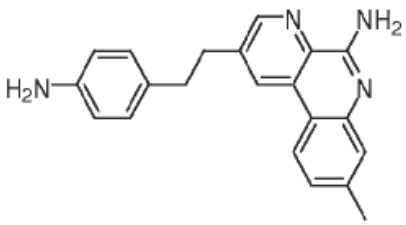
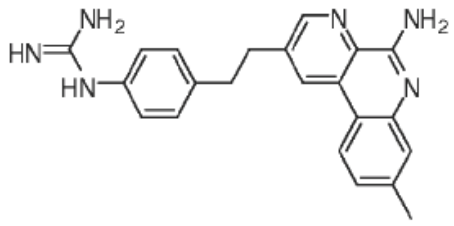
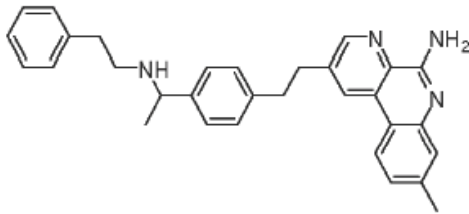
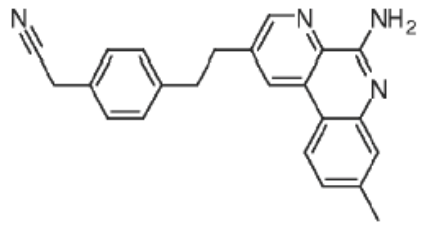
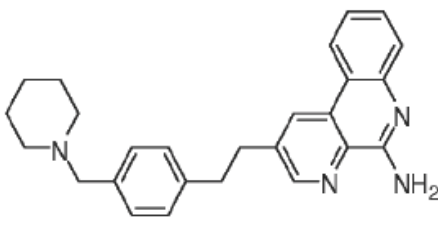
199		250.1
200		264.1
201		298.1
202		366.2
203		266.2
204		262.1
205		368.2
206		197.1

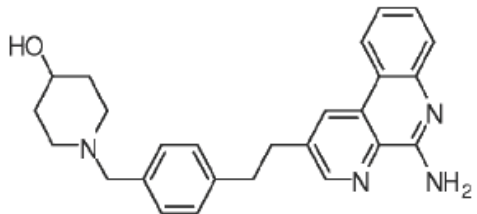
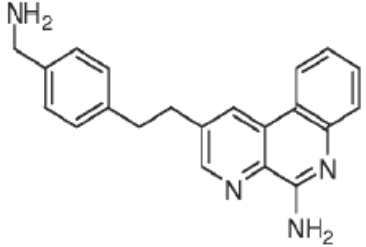
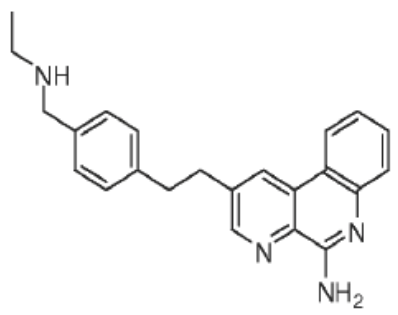
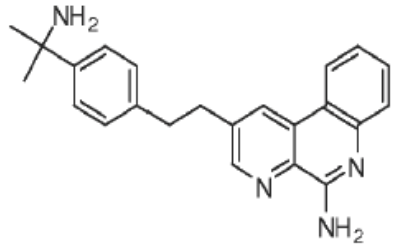
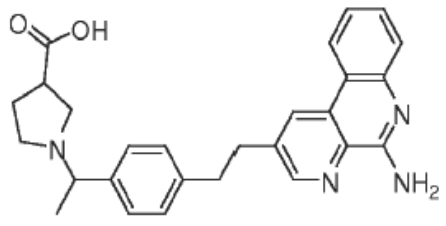
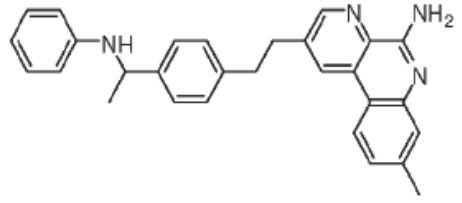
207		301.1
208		388.2
209		241.1
210		244.1
211		288.1
212		272.1
213		275.0
214		260.1

215		330.2
216		346.1
217		391.2
218		405.2
219		405.2
220		488.3
221		374.2

222		316.2
223		330.2
224		328.2
225		342.2
226		343.2
227		383.2

228		370.2
229		397.2
230		344.2
231		374.2
232		382.2
233		318.2
234		372.2

235		339.2
236		427.2
237		329.2
238		371.2
239		461.3
240		353.2
241		411.2

242		427.2
243		443.2
244		371.2
245		357.2
246		441.2
247		433.2

Ejemplo 198

Eficacia *in vivo* de los compuestos en la mejoría de la respuesta inmunitaria.

5 Con el objetivo de demostrar la capacidad de los compuestos revelados en la presente solicitud para mejorar la respuesta inmunitaria a un antígeno bacteriano, cuando se administran a un sujeto con el antígeno, se usaron tres compuestos en conjunto con una vacuna serogrupo B de *N. meningitidis* recombinada. La vacuna, que se describe en forma más completa en la referencia de Giuliani *et al.* (2006): *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 103 (29): 10834–9 y en el documento WO 2004/032958 –denominada, en esta solicitud, “3MenB,” se ensayó *in vivo* en ratones, ya sea con MF59, ya sea con MF59 + uno de los compuestos descritos en esta solicitud. Los ratones se inmunizaron con dos dosis administradas en forma intramuscular con 3MenB/MF59 + uno de seis de los compuestos, o, como un control positivo, una cantidad de un oligonucleótido CpG (“CpG”), R848, o Imiquimod (ImiQ). Se comparó además un control positivo adicional de 3MenB/MF59 + OMV (vesículas de membrana externa derivadas de la cepa de serogrupo B de *N. meningitidis* NZ98/254). El título del anticuerpo bactericida sérico (“SBA”) se ensayó dos semanas luego de la segunda dosis usando el método CFU estándar, o el método de Alamar Blue usando una cepa de serogrupo de *N. meningitidis* NZ98. El título de SBA es un marcador indirecto aceptado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA), para la eficacia de vacunas de *N. meningitidis* en humanos. Los resultados se muestran en la Figura 1 (donde la dosis del compuesto se indica en µg a la izquierda). Los cambios sobre la respuesta producidos con MF59/3MenB se muestran a la derecha de cada barra en la Figura 1.

20 En un segundo experimento, se evaluaron la dosis y respuesta de un compuesto, Ejemplo Nro. 47, usando el mismo protocolo. La Figura 2 muestra el resultado promedio de tres estudios de SBA independientes con desviación típica, expuesta como barras de error. Los títulos de SBA se midieron en todos los casos usando el método CFU estándar. La dosis de cada compuesto en µg se indica a la izquierda de la Figura 2.

La Figura 3 muestra los títulos de SBA de dos estudios independientes que comparan la dosis y respuesta del Ejemplo Nro. 47 con 3MenB con coadyuvante de alumbre, en lugar del coadyuvante MF59.

25 La Figura 4 muestra los títulos de SBA de otro estudio que compara la respuesta a la dosis de otro compuesto, el Ejemplo Nro.169.

30 La Figura 5 resume la información de los seis experimentos en total. Un título de > 1000 se correlaciona con la inmunización que proporciona protección contra el patógeno evaluado en el título de SBA (es decir, la cepa de serogrupo B de *N. meningitidis* NZ98). En consecuencia, con una concentración de 100 µg, cada uno del Ejemplo Nro. 47, Ejemplo Nro. 169 y Ejemplo Nro. 49 pudo proporcionar una respuesta protectora en los ratones, para demostrar, por lo tanto, la capacidad de los compuestos revelados en esta solicitud para mejorar la respuesta inmunitaria a un antígeno. Solo uno de seis experimentos que utilizaron 3MenB/MF59 produjo una respuesta protectora contra la bacteria NZ98. En comparación, siete de ocho experimentos que utilizaron los compuestos revelados en esta solicitud produjeron una respuesta protectora contra la bacteria NZ98. ** y * sobre el compuesto en la Figura 5 indican una diferencia estadísticamente significativa por valor p entre la inmunización con el compuesto y la inmunización sin el compuesto (es decir, en comparación con el control 3MenB/MF59). ns indica que la diferencia no fue estadísticamente significativa por valor p. La inmunización con un oligo CpG en comparación con el Ejemplo Nro. 47 no produjo una diferencia estadísticamente significativa por valor p.

40 Se midió el peso corporal de los ratones en puntos de tiempo tempranos (día 1 y día 2) y tardíos (día 14 y día 28) luego de la inmunización. La inmunización con 3MenB/MF59 en comparación con 3MenB/MF59 + Ejemplo Nro. 169 no produjo una diferencia estadísticamente significativa en el descenso de peso. Los ratones inmunizados con un oligo CpG, o con 3MenB/OMV, sí mostraron un leve aunque estadísticamente significativo descenso de peso el día 1 luego de la inmunización.

Ensayos

45 Los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en esta solicitud se ensayaron con el fin de medir su capacidad para modular receptores de tipo toll.

Ensayo de células mononucleares de sangre periférica humana.

50 Se ensayó la bioactividad de los compuestos descritos en el ensayo de sangre periférica humana (PBMC humanas) usando un grupo de donantes humanos normales independientes de acuerdo con pautas aprobadas por el comité de reseña institucional. Las PBMC humanas se aislaron de sangre periférica fresca usando un gradiente de densidad Ficoll (GE healthcare 17–1440–03). Se dispusieron 30–35 ml de sangre humana periférica sobre 15 ml de Ficoll en tubos cónicos de 50 ml, y a continuación, se centrifugaron a 1800 r. p. m. (centrífuga Eppendorf Centrifuge 5810R con tapas Biohazard sobre los recipientes de tubo) a temperatura ambiente durante 30 minutos, sin aceleración ni frenado. Las capas pulidas entonces se recogieron y se transfirieron a tubos cónicos nuevos de 50 ml, y se lavaron dos veces con medio completo que consistió en RPMI 1640 (11875085 de Invitrogen Corporation,

- Carlsbad, California) suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (Gibco 10099–141), 1% de pen–estrep (Gibco # 15140–122), aminoácidos no esenciales, 1 mM (Gibco # 11140–050), piruvato sódico, 1 mM (Gibco # 11360–070), L–glutamina, 2 mM (Gibco # 25030–081) y HEPES, 1 mM (Gibco # 15630–080). Luego se contaron las células viables usando tinción de azul de tripano, se plaquearon en placas de base plana de 96 receptáculos (Becton Dickinson # 353070) a razón de 2×10^5 células por receptáculo en 200 μ l de volumen total de medio completo. A continuación, se agregaron los compuestos en un formato de dosis y respuesta de 10 puntos, iniciando con 100 μ M, dilución triple. Los receptáculos de control negativo recibieron una concentración equivalente de DMSO. Se recogieron los sobrenadantes de cultivo luego de 18–24 horas de incubación a 37°C, 5% de CO₂, y se almacenaron a –20°C hasta el uso posterior
- 5
- 10 Se midieron las concentraciones de IL–6 en los sobrenadantes de cultivo, usando un kit Lumines (Biorad). El análisis de la información se realizó empleando un programa informático Prism de GraphPad (San Diego, CA). Se generaron las curvas de dosis y respuesta para cada compuesto, y se determinaron los valores EC₅₀ como la concentración que proporcionó 50% de la señal máxima.

Ensayo de genes reporteros

- 15 Se transfectaron de manera estable células de riñón embrionario humano 293 (HEK 293) con TLR7 o TLR8 humano y un vector reportero de luciferasa conducido por NF–kB (pNifty–Luciferase). Como un ensayo de control, se usaron células Hek293 normales transfectadas con pNifty–Luc. Las células se cultivaron en DMEM suplementado con L–glutamina, 2 mM, 10% de FBS inactivado por calor, 1% de penicilina y estreptomina, 2 μ g/ml de puomicina (InvivoGen #ant–pr–5) y 5 μ g/ml de blastidina (Invitrogen #46–1120). El regulador de ensayo de luciferasa Bright–Glo™ Luciferase y el sustrato fueron suministrados por Promega, # E263B y # E264B (sustrato de ensayo y regulador, respectivamente). Las placas de base transparente de 384 receptáculos fueron suministradas por Greiner bio–one (# 789163–G), y fueron placas con código de barras de rutina GNF.
- 20

- Las células se plaquearon a razón de 25.000 células por receptáculo en placas de 384 receptáculos, en un volumen final de 50 μ l de medio. Se permitió que las células se adhirieran a las placas durante el cultivo de la noche (18 horas), a 37°C y 5% de CO₂. A continuación, se suministraron a cada receptáculo los compuestos de control positivo y experimentales diluidos en forma sucesiva, y se incubaron durante 7 horas a 37°C y 5% de CO₂. Las células estimuladas solo con DMSO sirvieron también como controles negativos. Luego de la incubación, se agregaron a cada receptáculo 30 μ l del regulador de ensayo de premezcla y el regulador de sustrato, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal de luminiscencia se leyó en una máquina CLIPR con un tiempo de integración de 20 segundos por placa.
- 25
- 30

Se generaron las curvas de dosis y respuesta para cada compuesto, y se determinaron los valores EC₅₀ como la concentración que proporcionó 50% de la señal máxima.

Resultados de ciertos ensayos

- Diversos compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) en forma libre o en forma de sal aceptable para uso farmacéutico exhiben propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica en los ensayos *in vitro* descritos en esta solicitud. El valor EC₅₀ en dichos experimentos se proporciona como aquella concentración del compuesto de ensayo en cuestión que provoca una respuesta intermedia entre el valor inicial y las respuestas máximas. En ciertos ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 1 nM a 200 μ M. En algunos ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 100 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 50 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 25 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 20 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 15 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 10 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 5 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 2 μ M. En otros ejemplos, los compuestos de las Fórmulas (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 0,01 μ M a 1 μ M. En ciertos ejemplos, dichos valores EC₅₀ se obtienen en relación con la actividad de resiquimod establecida al 100%.
- 35
- 40
- 45

- En otros ejemplos los siguientes compuestos de Fórmula (I)–(XVI) tienen valores EC₅₀ de 1 nM a 200 μ M: 2–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 2–propilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 2–etilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 2–(3–metoxifenil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 8–metil–2–fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; metil 5–aminobenzo[f][1,7]naftiridin–3–carboxilato; (5–aminobenzo[f][1,7]naftiridin–3–il)metanol; benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; (5–aminobenzo[f][1,7]naftiridin–8–il)metanol; 2–(2–metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 2–(3–metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 2–(4–metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 8–clorobenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; etil 5–aminobenzo[f][1,7]naftiridin–9–carboxilato; 8–metoxibenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 8–(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 8–fluorobenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 3–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 3–fluorobenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 2–fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 8–metil–2–(2–(naftalen–1–il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; 8–metil–2–(2–(naftalen–2–il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin–5–amina; ácido 4–(2–(5–amino–8–metilbenzo[f][1,7]naftiridin–2–il)etil)benzoico;
- 50
- 55

ácido 3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridm- 2-il)etil)benzoico; 2-(3-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-
 amina; 2-(2-clorofenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-
 il)etil)fenil)metanol; 2-(4-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-butilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-
 amina; 2-(4-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-(4-
 5 (trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-
 metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2,4,5-trimetilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-
 (2,5-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4- isopropilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-
 heptilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-
 10 ((2-metoxietoxi)metoxi) fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-fenoxietoxi)fenetil)benzo[
 f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(4-fenilbutoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(aliloxi) fenetil)-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-mine; 8metil-2-(4-(3-fenilpropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(heptan-4-
 iloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil- 2-(4-(4-metilpent-3-eniloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-
 amina; 2-(4-(2-ciclohexiletoxi)fenetil)-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-isopropoxifenetil)-8-
 15 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-
 ciclopropiletil)-2-(4-(dimetilamino) fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(2,4-
 dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida;
 N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida; N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 2-
 il)etil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida; 3-metil-9-p-toluil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin- 6-amina; 4-(2-
 20 (5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzonitrilo; 4-(2-(5-amino-8- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-
 il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol- 5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina;
 metil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoato; metil 2-(4-(2-(5-
 amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acetato; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)- 4-metilpentanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-
 25 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético; 6-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)hexan-1-ol;
 ácido 7-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)heptanoico; 11-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)undecan-
 1-ol; etil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acetato; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acético; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-
 3-metilfenoxi) propanoico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexanoico; 8-
 30 metil-2-(2-metil-4-(metiltio)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenetil)
 benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(hexiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil- 2-(4-
 fenetoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(pentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-
 (4-(4-metilpentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2- fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3-
 fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-fluorofenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(tiofen-3-
 il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 2-(3,4-
 35 dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4-dimetilfenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-
 dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-(2-(benzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina;
 8-metil-2-(2-nitroetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(aminometil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N2,8-
 dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-feniletanol; 2-(5-amino-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(bifenil-2-il)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-(2-(2,6-
 40 dimetilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-
 5-amina; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoico; 5-(2-(5-amino-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona; 6-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)piridin-
 3-ol; 8-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(4-
 45 (2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrílico; (E)-etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)
 benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-
 pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(2-ciclopropilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)- 2-
 fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5- amino-2-(4-metoxi-2-
 metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin- 2-il)etil)fenol; 2-(2-
 50 metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etilfenetil)-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(dimetilamino) fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(piperidin-1-
 il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4- tert-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-
 (piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,5-
 dimetoxifenetil)- 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-
 55 amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-hidroxibencimidamida; 4-(2-(5-amino-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo; 8-metil-2-(4-(1-morfolinoetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin- 5-amina; 2-
 (4-aminofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-
 il)etil)fenil)guanidina; 8-metil-2-(4-(1-(fenetilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-
 metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetoneitrilo; 2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-
 60 (2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2- il)etil)encil)piperidin-4-ol; 2-(4-(aminometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-
 amina; 2-(4-((etilamino)metil) fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-aminopropan-2-
 il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5- amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-
 carboxílico; 8-metil- 2-(4-(1-(fenilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-etil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-
 amina; (5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol; 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(1H-
 65 indol-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-etoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-
 (4-fenoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-dimetilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2,4-

dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil); 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etanol; 3-metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzo[ffuro[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina; 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina; 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetronitrilo; N-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida; 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil) etanol; 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol; metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato; 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-1-ol; 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-2-metilbutan-2-ol; 2-(4-(aminometil) fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato; etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil) propanoato; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoico; 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído; etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato; 8-metil-2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil) metanol; etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato; ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol; 8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol; 8-metil-2-(4-propoxifenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico; etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato; ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol; 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído; 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol; 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanona; 8-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(4-metoxifenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 8-(aminometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-fluoro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina; 8-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(4-bromofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil) benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (5-amino-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; (2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; metil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida; N-(2-acetamidoetil)- 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida; 2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,N,3-trimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-hidroxietil)-3-metilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(diethylamino)etil)-3-metilbenzamida; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida; 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil) propan-2-ol; 2-(4-butoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(bifenil-4-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-metilaliloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(isopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil propil carbonato; etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato; 2-(4-(ciclopentiloxi) fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)N,N-dimetilacetamida; 8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol; dietil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico; 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; 2-(2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol; etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico; 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil etil carbonato; metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-

- metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico; 2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil hexil carbonato; 2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; dietil 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato; dietil 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)propilfosfonato; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil dimetilsulfamato; (5-amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol; 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona; 2-(4-(dimetilamino)metil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(4-(1-(dimetilamino)etil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona oxima; 8-metil-2-(4-(metilamino) metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)encilamino)etanol; 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(3,4- dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol; 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol; 8-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanonitrilo; (2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol; 8-metil-2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol; N1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N2,N2-dimetiletano- 1,2-diamina; ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico; 8-metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N1,N1-dimetilpropano-1,2-diamina; 8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)etilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; N1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina; 2-(4-(dimetilamino)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina; ácido 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-carboxílico; 4-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)fenol; 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2 il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-ol; y 2-(4-(2-aminopropan- 2-il)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

Solo a modo de ejemplo, el compuesto benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (ejemplo 1) tiene un valor EC_{50} de $>100 \mu M$, $14 \mu M$ y $0,84 \mu M$ en ensayos de HEK293-TLR7, HEK293-TLR8 e IL-6 hPBMC, respectivamente.

- 30 Solo a modo de ejemplo, el compuesto 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (ejemplo 5) tiene un valor EC_{50} de $15,8 \mu M$, $9,01 \mu M$ y $0,396 \mu M$ en ensayos de HEK293-TLR7, HEK293-TLR8 e IL-6 hPBMC, respectivamente.

Solo a modo de ejemplo, el compuesto 8-fluorbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (ejemplo 14) tiene un valor EC_{50} de $37 \mu M$ y $6,38 \mu M$ en ensayos de HEK293-TLR8 e IL-6 hPBMC, respectivamente.

- 35 Solo a modo de ejemplo, el compuesto 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3(4H)-ona (ejemplo 15) tiene un valor EC_{50} de $24,1 \mu M$ en un ensayo de HEK293-TLR7.

Solo a modo de ejemplo, el compuesto 2-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (ejemplo 30) tiene un valor EC_{50} de $8,64 \mu M$, $13 \mu M$ y $2,28 \mu M$ en ensayos de HEK293-TLR7, HEK293-TLR8 e IL-6 hPBMC, respectivamente.

Solo a modo de ejemplo, el compuesto 2-fenetilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (ejemplo 33) tiene un valor EC_{50} de $2,44 \mu M$ y $2,28 \mu M$ en ensayos de HEK293-TLR7 e IL-6 hPBMC.

- 40 Solo a modo de ejemplo, el valor EC_{50} para la estimulación de TLR-7 por ciertos compuestos adicionales de la Fórmula (I) se cita en la Tabla 2 a continuación. El número de identificación de cada compuesto es el número del Ejemplo anterior que describe su síntesis.

Tabla 2

Ejemplo No.	TLR-7 Humano EC_{50} (nM)
44	107
46	347
47	361
61	582
62	35

Ejemplo No.	TLR-7 Humano EC ₅₀ (nM)
63	24
126	275
138	213
147	14
178	562

Solo a modo de ejemplo, el valor EC₅₀ para la estimulación de TLR-8 por ciertos compuestos adicionales de la Fórmula (I) se cita en la Tabla 3 a continuación. El número de identificación de cada compuesto es el número del Ejemplo anterior que describe su síntesis.

5

Tabla 3

Ejemplo No.	TLR-8 Humano EC ₅₀ (mM)
177	15
186	11
187	82
188	>100
189	6.2
190	4.3
191	6
193	24
195	5.3
196	2.6

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones que se describen en la presente solicitud se presentan sólo con propósitos ilustrativos, y que los expertos en el arte podrán idear diversas modificaciones o cambios en vista de dichos ejemplos y realizaciones.

10 LISTADOS DE SECUENCIAS

<110> IRM LLC

Cortez, Alex

<120> COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE TLR

<130> P1326PC20

15 <160> 6

<170> Patent In version 3.5

<210> 1

ES 2 546 213 T3

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 1

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His

ES 2 546 213 T3

165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
195 200 205

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 2

<211> 247

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 2

ES 2 546 213 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125

ES 2 546 213 T3

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
180 185 190

Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
195 200 205

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245

<210> 3

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 3

ES 2 546 213 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser
20 25 30

Ile Pro Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
50 55 60

Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val
65 70 75 80

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys

ES 2 546 213 T3

Met Ala Ser Pro Asp Val Lys Ser Ala Asp Thr Leu Ser Lys Pro Ala
1 5 10 15

Ala Pro Val Val Ser Glu Lys Glu Thr Glu Ala Lys Glu Asp Ala Pro
20 25 30

Gln Ala Gly Ser Gln Gly Gln Gly Ala Pro Ser Ala Gln Gly Gly Gln
35 40 45

ES 2 546 213 T3

Asp Met Ala Ala Val Ser Glu Glu Asn Thr Gly Asn Gly Gly Ala Ala
 50 55 60

Ala Thr Asp Lys Pro Lys Asn Glu Asp Glu Gly Ala Gln Asn Asp Met
 65 70 75 80

Pro Gln Asn Ala Ala Asp Thr Asp Ser Leu Thr Pro Asn His Thr Pro
 85 90 95

Ala Ser Asn Met Pro Ala Gly Asn Met Glu Asn Gln Ala Pro Asp Ala
 100 105 110

Gly Glu Ser Glu Gln Pro Ala Asn Gln Pro Asp Met Ala Asn Thr Ala
 115 120 125

Asp Gly Met Gln Gly Asp Asp Pro Ser Ala Gly Gly Glu Asn Ala Gly
 130 135 140

Asn Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asn Gln Ala Glu Asn Asn Gln Thr Ala
 145 150 155 160

Gly Ser Gln Asn Pro Ala Ser Ser Thr Asn Pro Ser Ala Thr Asn Ser
 165 170 175

Gly Gly Asp Phe Gly Arg Thr Asn Val Gly Asn Ser Val Val Ile Asp
 180 185 190

Gly Pro Ser Gln Asn Ile Thr Leu Thr His Cys Lys Gly Asp Ser Cys
 195 200 205

Ser Gly Asn Asn Phe Leu Asp Glu Glu Val Gln Leu Lys Ser Glu Phe
 210 215 220

Glu Lys Leu Ser Asp Ala Asp Lys Ile Ser Asn Tyr Lys Lys Asp Gly
 225 230 235 240

Lys Asn Asp Gly Lys Asn Asp Lys Phe Val Gly Leu Val Ala Asp Ser
 245 250 255

Val Gln Met Lys Gly Ile Asn Gln Tyr Ile Ile Phe Tyr Lys Pro Lys
 260 265 270

Pro Thr Ser Phe Ala Arg Phe Arg Arg Ser Ala Arg Ser Arg Arg Ser
 275 280 285

ES 2 546 213 T3

Leu Pro Ala Glu Met Pro Leu Ile Pro Val Asn Gln Ala Asp Thr Leu
 290 295 300

Ile Val Asp Gly Glu Ala Val Ser Leu Thr Gly His Ser Gly Asn Ile
 305 310 315 320

Phe Ala Pro Glu Gly Asn Tyr Arg Tyr Leu Thr Tyr Gly Ala Glu Lys
 325 330 335

Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Ala Leu Arg Val Gln Gly Glu Pro Ser Lys
 340 345 350

Gly Glu Met Leu Ala Gly Thr Ala Val Tyr Asn Gly Glu Val Leu His
 355 360 365

Phe His Thr Glu Asn Gly Arg Pro Ser Pro Ser Arg Gly Arg Phe Ala
 370 375 380

Ala Lys Val Asp Phe Gly Ser Lys Ser Val Asp Gly Ile Ile Asp Ser
 385 390 395 400

Gly Asp Gly Leu His Met Gly Thr Gln Lys Phe Lys Ala Ala Ile Asp
 405 410 415

Gly Asn Gly Phe Lys Gly Thr Trp Thr Glu Asn Gly Gly Gly Asp Val
 420 425 430

Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Pro Ala Gly Glu Glu Val Ala Gly Lys Tyr
 435 440 445

Ser Tyr Arg Pro Thr Asp Ala Glu Lys Gly Gly Phe Gly Val Phe Ala
 450 455 460

Gly Lys Lys Glu Gln Asp Gly Ser Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Lys
 465 470 475 480

Val Asp Glu Tyr His Ala Asn Ala Arg Phe Ala Ile Asp His Phe Asn
 485 490 495

Thr Ser Thr Asn Val Gly Gly Phe Tyr Gly Leu Thr Gly Ser Val Glu
 500 505 510

Phe Asp Gln Ala Lys Arg Asp Gly Lys Ile Asp Ile Thr Ile Pro Val
 515 520 525

Ala Asn Leu Gln Ser Gly Ser Gln His Phe Thr Asp His Leu Lys Ser

ES 2 546 213 T3

Met Val Ser Ala Val Ile Gly Ser Ala Ala Val Gly Ala Lys Ser Ala
 1 5 10 15

Val Asp Arg Arg Thr Thr Gly Ala Gln Thr Asp Asp Asn Val Met Ala
 20 25 30

Leu Arg Ile Glu Thr Thr Ala Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Asn Asn Gln
 35 40 45

Thr Lys Gly Tyr Thr Pro Gln Ile Ser Val Val Gly Tyr Asn Arg His
 50 55 60

Leu Leu Leu Leu Gly Gln Val Ala Thr Glu Gly Glu Lys Gln Phe Val
 65 70 75 80

Gly Gln Ile Ala Arg Ser Glu Gln Ala Ala Glu Gly Val Tyr Asn Tyr
 85 90 95

ES 2 546 213 T3

Ile Thr Val Ala Ser Leu Pro Arg Thr Ala Gly Asp Ile Ala Gly Asp
100 105 110

Thr Trp Asn Thr Ser Lys Val Arg Ala Thr Leu Leu Gly Ile Ser Pro
115 120 125

Ala Thr Gln Ala Arg Val Lys Ile Val Thr Tyr Gly Asn Val Thr Tyr
130 135 140

Val Met Gly Ile Leu Thr Pro Glu Glu Gln Ala Gln Ile Thr Gln Lys
145 150 155 160

Val Ser Thr Thr Val Gly Val Gln Lys Val Ile Thr Leu Tyr Gln Asn
165 170 175

Tyr Val Gln Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
180 185 190

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
195 200 205

Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
210 215 220

Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
225 230 235 240

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
245 250 255

Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
260 265 270

Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe
275 280 285

Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala
290 295 300

Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
305 310 315 320

Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe
325 330 335

ES 2 546 213 T3

Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala
340 345 350

Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
355 360 365

Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His
370 375 380

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser
385 390 395 400

Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser
405 410 415

Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala
420 425 430

Lys Gln

<210> 6

<211> 327

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 6

ES 2 546 213 T3

Ala Thr Asn Asp Asp Asp Val Lys Lys Ala Ala Thr Val Ala Ile Ala
 1 5 10 15

Ala Ala Tyr Asn Asn Gly Gln Glu Ile Asn Gly Phe Lys Ala Gly Glu
 20 25 30

Thr Ile Tyr Asp Ile Asp Glu Asp Gly Thr Ile Thr Lys Lys Asp Ala
 35 40 45

Thr Ala Ala Asp Val Glu Ala Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gly Leu Lys
 50 55 60

Lys Val Val Thr Asn Leu Thr Lys Thr Val Asn Glu Asn Lys Gln Asn
 65 70 75 80

Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Ser Glu Ile Glu Lys Leu Thr
 85 90 95

Thr Lys Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala
 100 105 110

ES 2 546 213 T3

Leu Asp Ala Thr Thr Asn Ala Leu Asn Lys Leu Gly Glu Asn Ile Thr
 115 120 125

Thr Phe Ala Glu Glu Thr Lys Thr Asn Ile Val Lys Ile Asp Glu Lys
 130 135 140

Leu Glu Ala Val Ala Asp Thr Val Asp Lys His Ala Glu Ala Phe Asn
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Asp Ser Leu Asp Glu Thr Asn Thr Lys Ala Asp Glu Ala
 165 170 175

Val Lys Thr Ala Asn Glu Ala Lys Gln Thr Ala Glu Glu Thr Lys Gln
 180 185 190

Asn Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Thr Ala Ala Gly Lys Ala
 195 200 205

Glu Ala Ala Ala Gly Thr Ala Asn Thr Ala Ala Asp Lys Ala Glu Ala
 210 215 220

Val Ala Ala Lys Val Thr Asp Ile Lys Ala Asp Ile Ala Thr Asn Lys
 225 230 235 240

Asp Asn Ile Ala Lys Lys Ala Asn Ser Ala Asp Val Tyr Thr Arg Glu
 245 250 255

Glu Ser Asp Ser Lys Phe Val Arg Ile Asp Gly Leu Asn Ala Thr Thr
 260 265 270

Glu Lys Leu Asp Thr Arg Leu Ala Ser Ala Glu Lys Ser Ile Ala Asp
 275 280 285

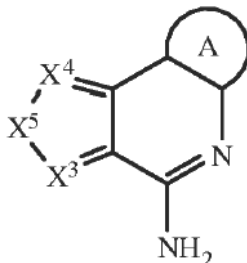
His Asp Thr Arg Leu Asn Gly Leu Asp Lys Thr Val Ser Asp Leu Arg
 290 295 300

Lys Glu Thr Arg Gln Gly Leu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Ser Gly Leu
 305 310 315 320

Phe Gln Pro Tyr Asn Val Gly
 325

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I-A), o una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto:



Fórmula (I-A)

5 en donde:

X^3 es N;

X^4 es N o CR^3 ;

X^5 es $-CR^4=CR^5-$;

R^3 es H;

10 R^4 es H;

R^5 es seleccionado de halógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^9)_2$, $-NHN(R^9)_2$, $-SR^7$, $-(CH_2)_nOR^7$, $-(CH_2)_nR^7$, $-LR^{10}$, $-OLR^8$, $-OLR^{10}$, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^5 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, y $-NR^9S(O)_2R^8$;

20 cada L es seleccionada independientemente de un enlace, $-(O(CH_2)_m)-$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilenilo y C_2-C_6 alquinileno, en donde los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquilenilo y C_2-C_6 alquinileno de L son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, y $-OP(O)(OR^{10})_2$;

25 R^7 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, y C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, arilo, heteroarilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, y C_3-C_8 heterocicloalquilo de R^7 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^{13} , y cada R^{13} es seleccionado independientemente de halógeno, $-CN$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^8OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LOP(O)(OR^9)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$;

35 cada R^8 es seleccionado independientemente de H, $-CH(R^{10})_2$, C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 heteroalquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterocicloalquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo y C_1-C_6 haloalcoxi, en donde los grupos C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino, C_1-C_6 heteroalquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 heterocicloalquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo y C_1-C_6 haloalcoxi de R^8 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CN$, R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-N(R^9)_2$, $-OR^9$, $-OR^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}OH$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{11})_2$, y $-OP(O)(OR^{11})_2$;

40 cada R^9 es seleccionado independientemente de H, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C_1-C_6$ alquilo, C_1-C_6 heteroalquilo y C_3-C_6 cicloalquilo, o cada R^9 es independientemente un C_1-C_6 alquilo que junto con N se unen para formar un C_3-C_8 heterocicloalquilo, en donde el anillo C_3-C_8 heterocicloalquilo contiene opcionalmente

un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en donde los grupos C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₃-C₈ heterocicloalquilo de R⁹ son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -CN, R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹OH, -S(O)₂R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -P(O)(OR¹¹)₂, y -OP(O)(OR¹¹)₂;

5 cada R¹⁰ es seleccionado independientemente de arilo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₈ heterocicloalquilo y heteroarilo, en donde los grupos arilo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₈ heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -R⁸, -OR⁸, -LR⁹, -LOR⁹, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹CO₂R⁸, -CO₂R⁸, -C(O)R⁸ y -C(O)N(R⁹)₂;

10 R¹¹ y R¹² son seleccionados independientemente de H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, arilo, heteroarilo, C₃-C₈ cicloalquilo, y C₃-C₈ heterocicloalquilo, en donde los grupos C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, arilo, heteroarilo, C₃-C₈ cicloalquilo, y C₃-C₈ heterocicloalquilo de R¹¹ y R¹² son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, R⁸, -OR⁸, -C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -N(R⁹)₂, -NR⁸C(O)R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁹)₂, C₃-C₈ heterocicloalquilo, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁹)₂, -NR⁹S(O)₂R⁸, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi;

15 o R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente C₁-C₆ alquilo y tomados junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo C₃-C₈ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

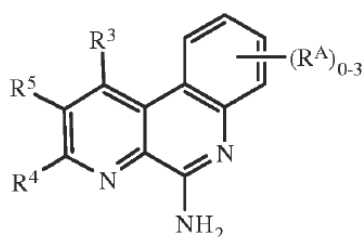
20 el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^A, en donde cada R^A es independientemente I seleccionado de -R⁸, -R⁷, -OR⁷, -OR⁸, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR⁸, -NO₂, -CN, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹C(S)R⁸, -NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹C(S)N(R⁹)₂, -NR⁹CO₂R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)R⁸, -NR⁹NR⁹C(O)N(R⁹)₂, -NR⁹NR⁹CO₂R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -(CH₂)_nCO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(NOR⁸)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₃R⁸, -SO₂N(R⁹)₂, -S(O)R⁸, -NR⁹SO₂N(R⁹)₂, -NR⁹SO₂R⁸, -P(O)(OR⁸)₂, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR¹⁰)₂, -OP(O)(OR¹⁰)₂, -N(OR⁸)R⁸, -CH=CHCO₂R⁸, -C(=NH)-N(R⁹)₂, y -(CH₂)_nNHC(O)R⁸;

25 n es, independientemente en cada aparición, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

cada m es independientemente seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

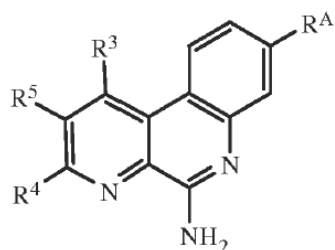
t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (X-A):



Fórmula (X-A).

30 3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (XI):



Fórmula (XI)

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde,

R^5 es seleccionado de halógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^{11}R^{12})$, $N(R^9)_2$, $-NHN(R^9)_2$, $-LR^{10}$, $-OLR^8$, $-OLR^{10}$, $-SR^7$, $-(CH_2)_nR^7$, $-(CH_2)_nOR^7$, $-C_1-C_6$ alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino y C_1-C_6 alcoxi, en donde los grupos C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino y C_1-C_6 alcoxi de R^5 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-N(R^9)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-OP(O)(OR^{10})_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, y $-NHS(O)_2R^8$.

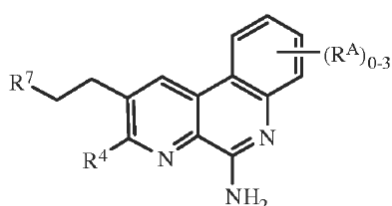
5

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde,

R^5 es seleccionado de halógeno, $-C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^{11}R^{12})$, $-N(R^9)_2$, $-NHN(R^9)_2$, $-LR^{10}$, $-OLR^8$, $-OLR^{10}$, $-SR^7$, $-(CH_2)_nR^7$, $-(CH_2)_nOR^7$, $-C_1-C_6$ alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino y C_1-C_6 alcoxi, en donde los grupos $-C_1-C_6$ alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_8 alqueno, C_2-C_8 alquino y C_1-C_6 alcoxi son cada uno sustituidos opcionalmente con R^7 .

10

6. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (XIV):



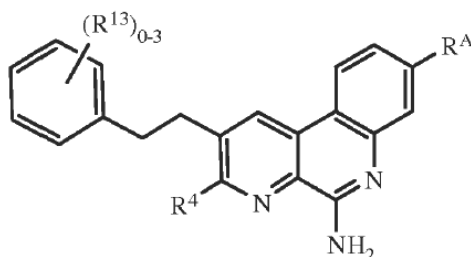
Fórmula (XIV).

15 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde,

R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{13} y cada R^{13} es seleccionado independientemente de halógeno, $-CN$, $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^8OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LOP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$.

20

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (XVI):



Fórmula (XVI)

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde,

25 cada R^{13} es independientemente seleccionado de $-LR^9$, $-LOR^9$, $-OLR^9$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-OLR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-OLR^8$, $-LSR^8$, $-LSR^{10}$, $-LC(O)R^8$, $-OLC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LC(O)NR^9R^{11}$, $-LC(O)NR^9R^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^8$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LS(O)R^8$, $-LC(O)NR^8OH$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-LNR^9C(O)OR^8$, $-LS(O)_2N(R^9)_2$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$, $-LNR^9S(O)_2R^8$, $-LC(O)NR^9LN(R^9)_2$, $-LP(O)(OR^8)_2$, $-LOP(O)(OR^8)_2$, $-LP(O)(OR^{10})_2$ y $-OLP(O)(OR^{10})_2$.

30 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde,

cada R^{13} es seleccionado independientemente de halógeno, C_1-C_6 haloalquilo, $-LR^8$, LR^9 , $-LOR^8$ y $-OLR^8$.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde,

R^{10} es un arilo o un heteroarilo, en donde los grupos arilo y Heteroarilo son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, $-LR^9$, $-LOR^9$ y $-N(R^9)_2$.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde,

R^{10} es fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R^8$, $-OR^8$, y $-N(R^9)_2$.

5 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde,

cada R^A es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-OR^7$, $-R^8$, $-OR^8$, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^8$, $-N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_3R^8$, $-SO_2N(R^9)_2$, $-S(O)R^8$, $-NR^9SO_2N(R^9)_2$, $-CH=CHCO_2R^8$, $(CH_2)_nCO_2R^8$, $-NR^9SO_2R^8$, $-P(O)(OR^9)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^{10})_2$, y $-OP(O)(OR^{10})_2$.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde,

10 R^8 es seleccionado de H, C_1 - C_6 alquilo y C_1 - C_6 haloalquilo.

15. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^A es H o $-CH_3$.

15 16. El compuesto de la reivindicación 8 o reivindicación 15, en donde el compuesto es sustituido con dos grupos R^{13} seleccionados del grupo que consiste de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, F, Cl, Br, $-CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-((O(CH_2)_2)_{2-4}OH)$, $-O(CH_2)_{2-4}-OH$, $-O(CH_2)_{2-4}-(PO_3H_2)$, $-O(CH_2)_{2-4}-COOH$, $-O(CH_2)_{2-4}-CH(CH_3)_2$, C_2 - C_6 alquilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-CH_3$, ciclopropilo, $-O(CH_2)_{2-4}-COOH$, $-O(CH_2)_{2-4}-(PO_3H_2)$, $-COOH$, $COOCH_3$, y $-COOCH_2CH_3$.

17. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

2-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

20 2-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

2-(3-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

8-metil-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

metil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-3-carboxilato,

25 (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-3-il)metanol,

benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,

2-(2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

2-(3-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

30 2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

8-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

etil 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridina-9-carboxilato,

8-metoxibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

8-(trifluorometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

35 8-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

3-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

- 2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(2-(naftalen1-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(2-(naftalen2-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico,
 5 ácido 3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoico,
 2-(3-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 (3-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol,
 2-(4-clorofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 10 2-(4-butilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 15 8-metil-2-(4-propilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(2,4,5-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2,5-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-isopropilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-heptilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 20 2-(4-isobutoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-((2-metoxietoxi)metoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(2-fenoxietoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(4-fenilbutoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(aliloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 25 8-metil-2-(4-(3-fenilpropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(heptan-4-iloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(4-metilpent-3-eniloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(2-ciclohexiletoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-isopropoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 30 2-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-(2-ciclopropiletil)-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida,
 N-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetamida,

- N-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida,
 3-metil-9-p-toluil-9,10-dihidrobenzo[f]furo[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzonitrilo,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-aminoetil)-3-metilbenzamida,
 5 8-metil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 metil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoato,
 metil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acetato,
 ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)-4-metilpentanoico,
 ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamido)acético,
 10 6-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)hexan-1-ol,
 ácido 7-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)heptanoico,
 11-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)undecan-1-ol,
 etil 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acetato,
 ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)acético,
 15 ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propanoico,
 ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexanoico,
 8-metil-2-(2-metil-4-(metiltio)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(hexiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 20 8-metil-2-(4-fenetoifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(pentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(4-metilpentiloxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(3-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 25 2-(4-fluorofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2-(tiofen-3-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 (5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol,
 2-(3,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(3,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 30 2-(3,5-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2-(benzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(2-nitroetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(aminometil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 N2,8-dimetilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina,

- 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-feniletanol,
 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(4-metoxifenil)etanol,
 2-(bifenil-2-il)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 5 2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoico,
 5-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona,
 6-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)piridin-3-ol
 8-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 10 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 ácido (E)-3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrílico,
 (E)-etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrilato,
 (E)-8-(2-ciclopropilvinil)-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 15 8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 (E)-8-(2-ciclopropilvinil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-(2-ciclopropiletil)-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 (5-amino-2-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
 (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
 20 3-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol,
 2-(2-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-etilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-etilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 25 2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-tert-butilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(piperidin-1-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-metoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(3,5-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 30 8-metil-2-(2-(trifluorometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-hidroxibencimidamida,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzonitrilo,
 8-metil-2-(4-(1-morfolinoetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-aminofenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

- 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)guanidina,
 8-metil-2-(4-(1-(fenetilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)acetonitrilo,
 2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 5 1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)encil)piperidin-4-ol,
 2-(4-(aminometil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-((etilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 ácido 1-(1-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-carboxílico,
- 10 8-metil-2-(4-(1-(fenilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-etil-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 (5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)metanol,
 8-metil-2-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 15 2-(4-etoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-fenoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(2,4-dimetilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 20 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol,
 2-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etanol,
 3-metil-9-fenil-9,10-dihidrobenzofuro[2,3-b][1,7]naftiridin-6-amina,
 8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2,5-diamina,
- 25 1-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)propan-2-ol,
 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetonitrilo,
 N-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)acetamida,
 2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol,
 2-(2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 30 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)butan-1-ol,
 metil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propanoato,
 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-1-ol,
 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)-2-metilbutan-2-ol,
 2-(4-(aminometil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

- (E)-etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)acrilato,
 etil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoato,
 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbencil)propano-1,3-diol,
 ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propanoico,
- 5 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído,
 etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)benzoato,
 8-metil-2-(4-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)propan-2-ol,
 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)metanol,
- 10 etil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato,
 ácido 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoico,
 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)metanol,
 8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol,
- 15 8-metil-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 ácido (E)-3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)acrílico,
 etil 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato,
 ácido 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico,
 3-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propan-1-ol,
- 20 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-ol,
 5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído,
 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanol,
 1-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etanona,
 8-isopropilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 25 8-vinilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-etilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-(metoximetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 (5-amino-2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol, benzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina,
 8-(aminometil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 30 3-fluoro-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 (5-amino-3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
 3-clorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina,
 3-fluorobenzo[f][1,7]naftiridin-5,8-diamina,
 8-isobutilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,

- (E)-8-(prop-1-enil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-propilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-(2-ciclopropiletil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-fenetibenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 5 (5-amino-2-(4-bromofenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
 2-(4-metoksi-2-metilfenetil)-8-pentilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-(2-ciclopropiletil)-2-(4-metoksi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 (5-amino-2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
 (5-amino-2-(4-propoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
- 10 (2-(2-(1H-indol-5-il)etil)-5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
 metil 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzoato,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,3-dimetilbenzamida,
 N-(2-acetamidoetil)-4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida,
- 15 2-(4-metoxifenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-metoksi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilbenzamida,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N,N,3-trimetilbenzamida,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-hidroxi)etil)-3-metilbenzamida,
- 20 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida,
 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-metilbenzamida,
 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona,
 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(piperazin-1-il)metanona,
- 25 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida,
 4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N,3-dimetilbenzamida,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida,
 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)propan-2-ol,
 2-(4-butoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 30 2-(2-(bifenil-4-il)etil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-((1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(2-metilaliloksi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(isopentiloksi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil propil carbonato,

- etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoato,
 2-(4-(ciclopentiloxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(ciclobutilmetoxi)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 5 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-1-feniletanona,
 ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)pentanoico,
 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)etanol,
 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida,
 8-metil-2-(2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 10 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol,
 dietil 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato,
 ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico,
 2-(4-butoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol,
- 15 2-(2-(4-(2-(5-aminobenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol,
 etil 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoato,
 ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentanoico,
 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etanol,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil etil carbonato,
- 20 metil 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoato,
 ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenoxi)butanoico,
 ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butanoico,
 2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil hexil carbonato,
- 25 2-(2,4,6-trimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina, (5-amino-2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[
 f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
 dietil 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)propilfosfonato,
 dietil 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)
 etoxi)etoxi)propilfosfonato,
- 30 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil dimetilsulfamato,
 (5-amino-2-(4-(dimetilamino)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol,
 2-(4-(dimetilamino)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenol,
 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona, 2-(4-((dimetilamino)metil)

- fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 2-(4-(1-(dimetilamino)etil)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanona oxima,
- 8-metil-2-(4-((metilamino)metil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 5 (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)encilamino)etanol,
- 8-metil-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 2-(3,4-dimetoxifenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)etanol,
- 1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etanol, 8-metil-2-(4-(oxazol-5-
- 10 il)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanonitrilo,
- (2R)-2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propan-1-ol,
- 8-metil-2-(4-(1-(piperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-2-il)metanol,
- 15 N1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina,
- ácido 3-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)propanoico,
- 8-metil-2-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- N2-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N1,N1-dimetilpropano-1,2-
- diamina,
- 20 8-metil-2-(4-(1-(2-(piridin-4-il)etilamino)etil)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- N1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina,
- 2-(4-(dimetilamino)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina,
- ácido 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-carboxílico,
- 4-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etilamino)fenol,
- 25 1-(1-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)fenil)etil)pirrolidin-3-ol, y
- 2-(4-(2-aminopropan-2-il)fenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(2,4-dimetilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(4-(isopentiloxi)-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina.
- 30 20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etanol.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un portador aceptable para uso farmacéutico.
- 35 22. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmune.

23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en un método de tratamiento médico, en donde el método de tratamiento médico es para tratar una enfermedad seleccionada de una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmune.
- 5 24. El uso de la reivindicación 22 o el compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 23, en donde la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, dermatitis atópica, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, verrugas genitales, VIH o lupus.
- 10 25. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición proliferativa de células seleccionado de linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de cáncer de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronal, de pulmón, de útero o tumor gastrointestinal.
- 15 26. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para uso en un método de tratamiento médico, en donde el método de tratamiento médico es para tratar un estado de proliferación celular seleccionado de linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronal, de pulmón, de útero o tumor gastrointestinal.
- 20 27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, un antígeno y un portador aceptable para uso farmacéutico, en donde la composición farmacéutica es una composición inmunogénica y el compuesto es un potenciador inmunológico.
- 25 28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, en donde la composición farmacéutica comprende además un agente inmunorregulador adicional seleccionado de una composición que contiene minerales, una emulsión de aceite, una formulación de saponina, un virosoma, una partícula similar a virus, un derivado bacteriano, un derivado microbiano, un inmunomodulador humano, un bioadhesivo, un mucoadhesivo, una micropartícula, un liposoma, una formulación éter de polioxietileno, una formulación éster de polioxietileno, un polifosfaceno, un péptido de muramilo y compuestos de imidazoquinolona.
- 30 29. Una composición inmunogénica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un antígeno
- 30 30. La composición inmunogénica de la reivindicación 29, que comprende además un adyuvante adicional seleccionado de una composición que contiene minerales, una emulsión de aceite, una formulación de saponina, un virosoma, una partícula similar a virus, un derivado bacteriano, un derivado microbiano, un inmunomodulador humano, un bioadhesivo, un mucoadhesivo, una micropartícula, un liposoma, una formulación éter de polioxietileno, una formulación éster de polioxietileno, un polifosfaceno, un péptido de muramilo y compuestos de imidazoquinolona.
- 35 31. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y uno o más agentes terapéuticamente adicionales y que comprende opcionalmente además un portador aceptable para uso farmacéutico, en donde el agente terapéuticamente adicional es independientemente seleccionado de antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antieméticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivirales, agentes inmunomoduladores, citoquinas, antidepresivos,
- 40 31. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y uno o más agentes terapéuticamente adicionales y que comprende opcionalmente además un portador aceptable para uso farmacéutico, en donde el agente terapéuticamente adicional es independientemente seleccionado de antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antieméticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivirales, agentes inmunomoduladores, citoquinas, antidepresivos, hormonas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, inhibidores de la topoisomerasa, agentes citostáticos, agentes anti-invasión, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función del factor de crecimiento, inhibidores de la replicación viral, inhibidores de enzimas virales, agentes anticancerígenos, α -interferones, β -interferones, ribavirina, y moduladores de los receptores de tipo Toll.

FIGURA 1

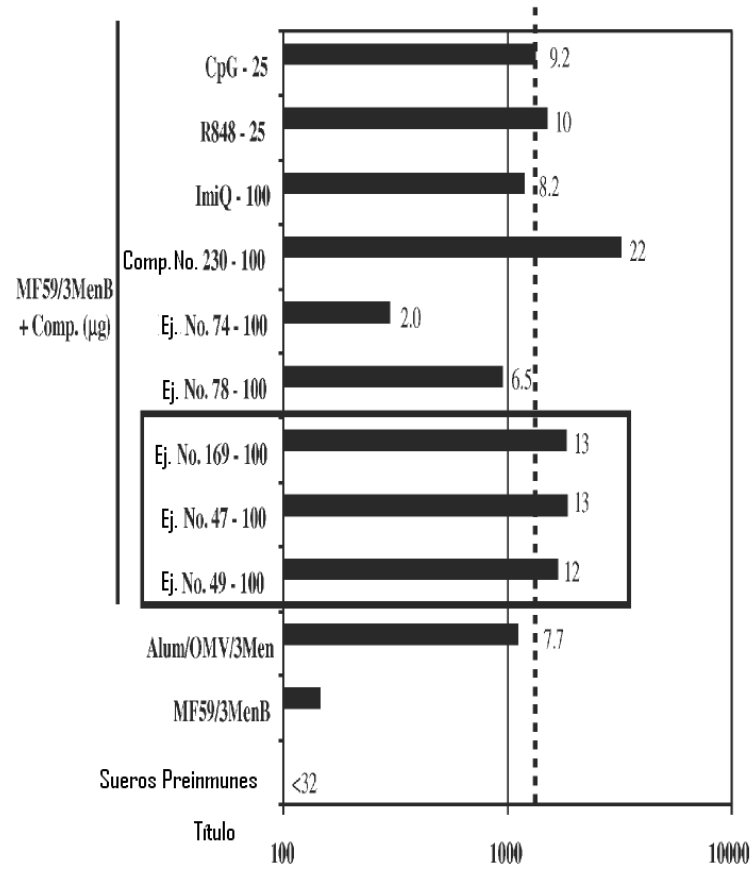


FIGURA 2

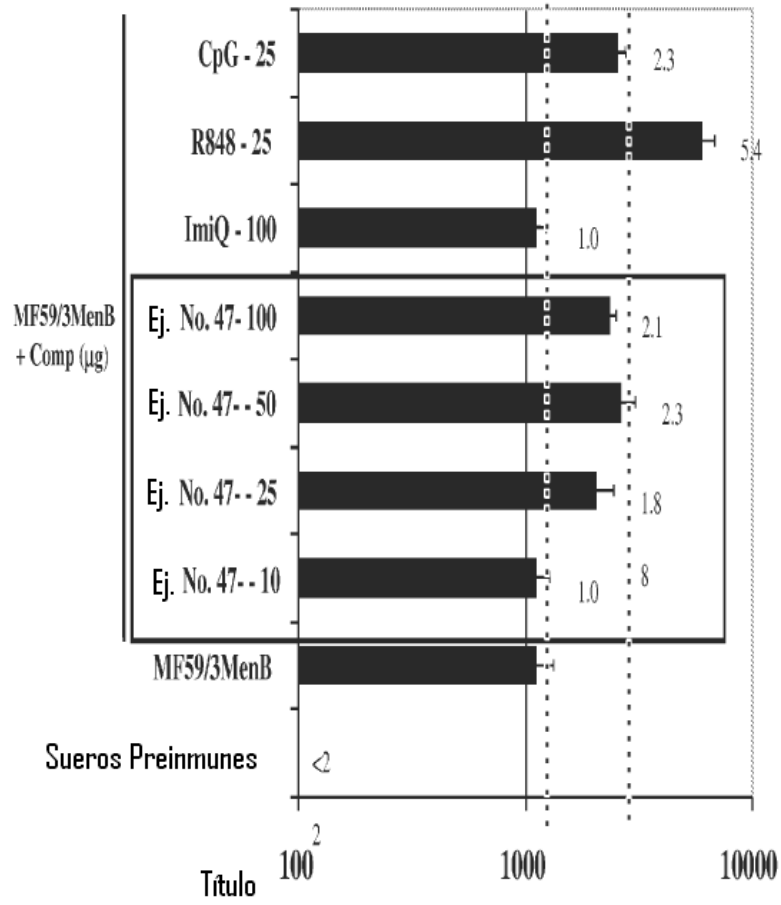


FIGURA 3

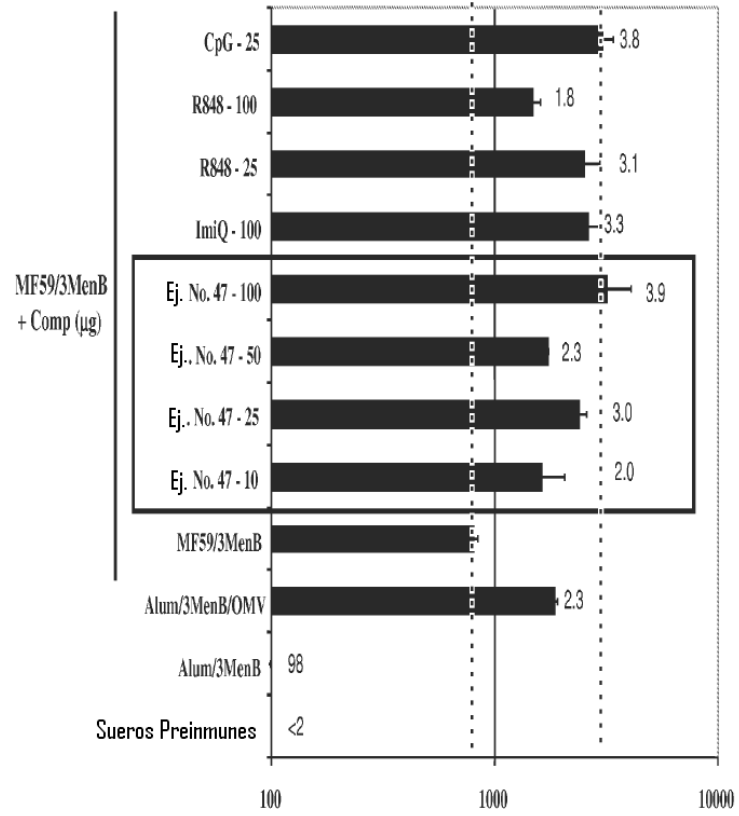


FIGURA 4

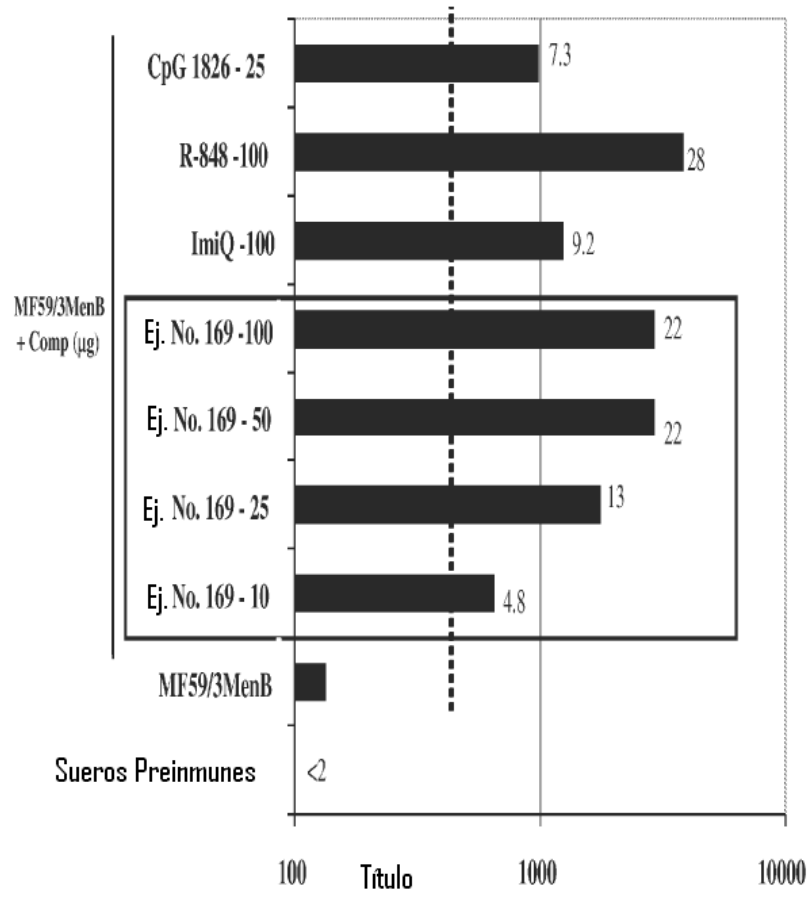


FIGURA 5

**Resumen de datos de SBA de MenB
(6 experimentos)**

