

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 233**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011 E 11719612 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2563788**

54 Título: **Inhibidores de PI3K para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmuno-inflamatorias**

30 Prioridad:

**30.04.2010 GB 201007347**

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

**21.09.2015**

73 Titular/es:

**KARUS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
93 Innovation Drive, Milton Park  
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RZ, GB**

72 Inventor/es:

**SHUTTLEWORTH, STEPHEN JOSEPH y  
SILVA, FRANCK ALEXANDRE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 546 233 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

Inhibidores de PI3K para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmuno-inflamatorias

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a 1,6-naftiridinas que actúan como inhibidores de PI3K, para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmuno-inflamatorias.

**Antecedentes de la invención**

10 Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) constituyen una familia de cinasas lipídicas implicadas en la regulación de una red de vías de transducción de señales que controlan una variedad de procesos celulares. Las PI3K se clasifican en tres subfamilias distintas, denominadas clase I, II y III, basado en sus especificidades como sustrato. Las PI3K de la clase I poseen una subunidad catalítica p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  o p110 $\delta$  complejada con una de tres subunidades reguladoras, p85 $\alpha$ , p85 $\beta$  o p55 $\delta$ . Las PI3K de la clase II son activadas por receptores tirosina cinasas, receptores de antígenos, receptores acoplados a la proteína G (GPCR), y receptores para citocinas. Las PI3K de la clase III generan principalmente fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P<sub>3</sub>), un segundo mensajero que activa la AKT diana aguas abajo. Las consecuencias de la activación biológica de AKT incluyen la progresión, la proliferación, la supervivencia y el crecimiento de las células del tumor, y no hay evidencia significativa que sugiera que la vía PI3K/AKT está mal regulada en muchos cánceres humanos. Además, la actividad de las PI3K se ha implicado en la endocrinología, en la enfermedad cardiovascular, en los trastornos del sistema inmune y en la inflamación.

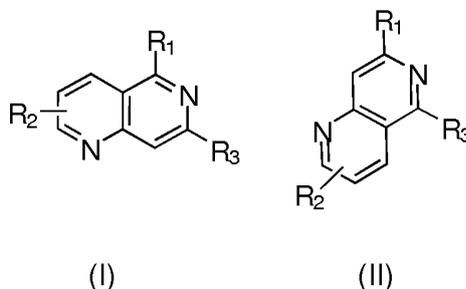
El documento WO 2008/150827 se refiere a derivados de naftiridina para la inhibición de PI3K.

20 El documento WO 2010/037765 se refiere a compuestos 4-morfolino-pirido[3,2,D]pirimidina, que pueden ser usados como inhibidores de las PI3K para tratar enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios y esclerosis múltiple.

Los compuestos que son capaces de modular la actividad de las PI3K tienen un importante potencial terapéutico en el cáncer y en los trastornos inmunes e inflamatorios, principalmente en el trasplante de órganos.

**Compendio de la invención**

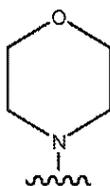
La presente invención es un compuesto de fórmula I o II



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R1 es



R2 es (LQ)<sub>m</sub>Y;

30 cada L es independientemente un enlace directo, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, arileno o cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

cada Q es independientemente un enlace directo, heteroarileno, -O-, -NR<sup>6</sup>-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>-, -NC(O)-NR<sup>6</sup>-, -N-SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>-, -C(halógeno)<sub>a</sub>(R<sup>6</sup><sub>(2-a)</sub>)-, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un enlazador heterocíclico de 5 a 7 miembros;

35 m es de 0 a 5;

Y es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo, -OR<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NC(O)-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, halógeno, -C(halógeno)<sub>b</sub>R<sup>6</sup><sub>(3-b)</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros;

5 b es de 1 a 3;

a es 1 o 2;

R<sub>3</sub> es un arilo sustituido con al menos un hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un arilo sustituido con al menos un grupo (NR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, (alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NR<sup>6</sup>-arilo o un heteroarilo bicíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

cada R<sup>6</sup> es independientemente H, alquilo, arilo o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

## 10 Descripción de las realizaciones preferidas

Como se usa en el presente documento, alquilo significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Más preferiblemente, es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo y t-butilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propileno.

15 Como se usa en el presente documento, el cicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Puede ser monovalente o divalente. El cicloalquilo puede estar mono- o di-saturado. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, hidroxí(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (acil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), (acil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, 20 mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, -SO<sub>3</sub>H, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sulfonilo, aminosulfonilo, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminosulfonilo y bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminosulfonilo. El cicloalquilo puede contener hasta 3 dobles enlaces.

25 Como se usa en el presente documento, alqueno significa un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. Preferiblemente, es un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Más preferiblemente, es un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. Los radicales alqueno pueden estar mono- o di-saturados, más preferiblemente monosaturados. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo y 1-butenilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propileno.

Como se usa en el presente documento, alqueno es un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un grupo o resto alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. Puede ser divalente.

30 Cada uno de los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alqueno y alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con unos y otros, es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. También pueden estar opcionalmente sustituidos con arilo, cicloalquilo (preferiblemente C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo o heteroarilo.

35 Como se usa en el presente documento, arilo significa un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente o divalente, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, que puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes preferiblemente seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, hidroxí(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (acil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), (acil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, -SO<sub>3</sub>H, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sulfonilo, aminosulfonilo, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminosulfonilo y bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminosulfonilo.

40 Como se usa en el presente documento, heteroarilo significa un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente, que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como tiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, estando dicho radical opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes preferiblemente seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, hidroxí(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, 45 mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (acil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), (acil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, -SO<sub>3</sub>H, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sulfonilo, aminosulfonilo, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminosulfonilo y bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminosulfonilo.

50 Como se usa en el presente documento, heterociclo es un radical carbocíclico mono- o di-valente que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. El anillo heterocíclico puede estar mono- o di-saturado. El radical puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, hidroxí(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (acil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, aminoalquilo, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino (alquilo 55 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), bis-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), (acil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sulfonilamino, halo, nitro, ciano,

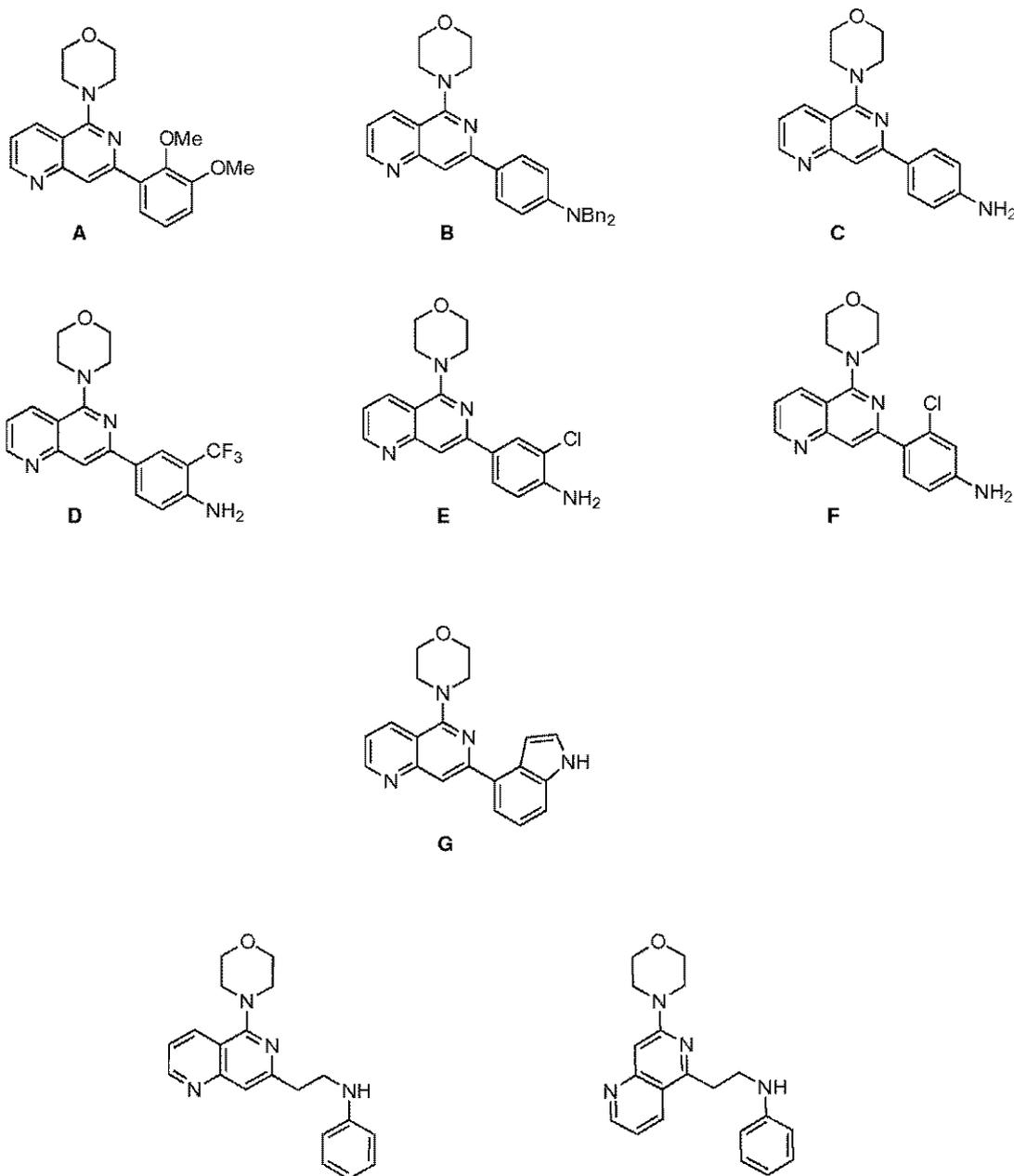
trifluorometilo, carboxi, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilo, -SO<sub>3</sub>H, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sulfonilo, aminosulfonilo, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminosulfonilo y bis(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminosulfonilo.

5 Como se usa en el presente documento, los grupos anteriores pueden ser seguidos por el sufijo -eno. Esto significa que el grupo es divalente, es decir, un grupo enlazador.

Preferiblemente, R<sub>2</sub> es H

Preferiblemente, m es 0, 1 o 2.

Preferiblemente, un compuesto de la invención es de cualquiera de las estructuras siguientes:



10 Una composición farmacéutica de la invención contiene típicamente hasta 85 % en peso de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta 50 % en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y sin pirógenos. Además, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención contienen típicamente un compuesto de la invención que es un isómero óptico sustancialmente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

15

- Como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido hidrodórico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, hidrobromico o ácido nítrico, como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, salicílico, esteárico, bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo sodio o potasio) y de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, arilaminas o aminas heterocíclicas.
- Los compuestos de la invención pueden ser preparados por rutas sintéticas que serán evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, basadas en los Ejemplos.
- Los compuestos de la invención y las composiciones que los comprenden pueden ser administrados en diversas formas de dosificación. En una realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención puede formularse en un formato adecuado para la administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica o la administración mediante inhalación o mediante supositorio. Las rutas típicas de administración son la administración parenteral, intranasal o transdérmica o la administración mediante inhalación.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, píldoras, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son las composiciones adecuadas para la administración oral, por ejemplo comprimidos y cápsulas.
- Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o mediante técnicas de infusión. Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios.
- Los compuestos de la invención también pueden ser administrados mediante inhalación. Una ventaja de los medicamentos inhalados es su entrega directa en la zona con abundante suministro de sangre en comparación con muchos medicamentos que se toman por vía oral. Por ello, la absorción es muy rápida ya que los alvéolos tienen una enorme superficie específica y abundante suministro de sangre y el metabolismo de primer paso se omite. Una ventaja adicional puede ser tratar enfermedades del sistema pulmonar, de manera que la entrega de los fármacos por inhalación se realiza en las proximidades de las células que necesitan ser tratadas.
- La presente invención también proporciona un dispositivo de inhalación que contiene una composición farmacéutica de este tipo. Típicamente dicho dispositivo es un inhalador de dosis medida (MDI), que contiene un propulsor químico farmacéuticamente aceptable para expulsar el medicamento del inhalador.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar por administración intranasal. El tejido muy permeable de la cavidad nasal es muy receptivo al medicamento y lo absorbe con rapidez y eficacia, más que los medicamentos en forma de comprimidos. La administración nasal de los fármacos es menos dolorosa e invasiva que las inyecciones, generando menos ansiedad entre los pacientes. Mediante este método, la absorción es muy rápida y el metabolismo de primer paso se omite por lo general, reduciendo así la variabilidad entre pacientes. Además, la presente invención proporciona también un dispositivo intranasal que contiene una composición farmacéutica de este tipo.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar por administración transdérmica. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un parche transdérmico que contiene un compuesto de la invención.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar por administración sublingual. Por consiguiente, la presente invención proporciona también un comprimido sublingual que comprende un compuesto de la invención.
- Un compuesto de la invención también se puede formular con un agente que reduce la degradación de la sustancia por procedimientos distintos del metabolismo normal del paciente, tales como agentes antibacterianos, o inhibidores de enzimas proteasas que podrían estar presentes en el paciente o en organismos comensurales o parásitos que viven sobre o dentro del paciente, y que son capaces de degradar el compuesto.
- Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones.
- Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o poli(alcohol vinílico). La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de lidocaína hidrocloreto.
- Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones estériles, acuosas y salinas isotónicas.
- Los compuestos de la presente invención pueden ser usados tanto en el tratamiento como en la prevención del

cáncer y pueden ser usados en una monoterapia o en una terapia de combinación. Cuando se utilizan en una terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se usan típicamente junto con pequeños compuestos químicos, tales como complejos de platino, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa de ADN, radiación, terapias basadas en anticuerpos (por ejemplo, herceptin y rituximab), vacunas contra el cáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias hormonales o terapia de citocinas.

En una realización de la invención, se utiliza un compuesto de la invención en combinación con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de esos otros agentes quimioterapéuticos o antineoplásicos incluyen complejos de platino que incluyen cisplatino y carboplatino, mitoxantrona, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vincristina y vinblastina, antibióticos de antraciclina, por ejemplo daunorrubicina y doxorubicina, agentes alquilantes, por ejemplo clorambucilo y melfalan, taxanos, por ejemplo paclitaxel, antifolatos, por ejemplo metotrexato y tomudex, epipodofilotoxinas, por ejemplo etopósido, camptotecinas por ejemplo irinotecan y su metabolito activo SN38 e inhibidores de la metilación del ADN, por ejemplo, los inhibidores de metilación de ADN divulgados en el documento WO02/085400.

De acuerdo con la invención, por lo tanto, se proporcionan productos que contienen un compuesto de la invención y otro agente quimioterapéutico o antineoplásico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el alivio del cáncer. También se proporciona, de acuerdo con la invención, el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio del cáncer por la coadministración con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico. El compuesto de la invención y dicho otro agente pueden ser administrados en cualquier orden. En ambos de estos casos el compuesto de la invención y el otro agente pueden ser administrados juntos o, si es por separado, en cualquier orden según lo determinado por el médico.

Los inhibidores de PI3K de la presente invención también se pueden usar para tratar la proliferación celular anormal debido a agresiones a los tejidos del cuerpo durante una cirugía. Estas agresiones pueden surgir como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos tales como cirugía articular, cirugía intestinal y cicatrización queloide. Enfermedades que producen tejido fibrótico que se pueden tratar utilizando los inhibidores de PI3K de la presente invención incluyen el enfisema. Trastornos de movimientos repetitivos que se pueden tratar usando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno proliferativo celular que puede ser tratado usando la invención es un tumor óseo.

Las respuestas proliferativas asociadas con el trasplante de órganos que pueden ser tratados usando inhibidores de PI3K de la invención incluyen las respuestas proliferativas que contribuyen a potenciales rechazos de órganos o a las complicaciones asociadas. En concreto, estas respuestas proliferativas se pueden producir durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos o sistemas de órganos del cuerpo.

Angiogénesis anormales que pueden ser tratados usando esta invención incluyen las angiogénesis anormales que acompañan a la artritis reumatoide, la reperfusión isquémica relacionada con el edema y la lesión cerebral, la isquemia cortical, hiperplasia de ovario e hipervascularidad, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como la retinopatía en prematuros (fibroplasia retrolenticular), degeneración macular, rechazo al injerto de córnea, glaucoma neovascular y el síndrome de Oster Webber.

Ejemplos de enfermedades asociadas con angiogénesis descontrolada que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a la neovascularización retiniana/coroidea y a la neovascularización corneal. Ejemplos de enfermedades que incluyen algún componente de la neovascularización retinal/coroidea incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Best, miopía, fosis ópticas, enfermedad de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedades obstructivas de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía en prematuros, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedades de Behçet, infecciones que causan una retinitis o croiditis, histoplasmosis ocular presunta, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubesis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso incluidas todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa. Ejemplos de la neovascularización corneal incluyen, pero no se limitan a queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca por pterigión, síndrome de Sjögrens, acné rosácea, flictenulosis, retinopatía diabética, retinopatía en prematuro, rechazo a injerto corneal, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, poliarteritis, sarcooidosis de Wegener, esderitis, queratotomía radial periférica, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolenticular, sífilis, infecciones micobacterianas, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por Herpes simplex, infecciones por Herpes zoster, infecciones por protozoos y sarcoma de Kaposi.

Enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con la angiogénesis descontrolada también se pueden tratar usando inhibidores de PI3K de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener una afluencia de células inflamatorias. La afluencia y la presencia de las células inflamatorias producen granulomas y por ello se mantiene el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la

angiogénesis usando un inhibidor de PI3K sólo o en combinación con otros agentes anti-inflamatorios puede prevenir la formación de los granulomas y, así, aliviar la enfermedad. Ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide.

5 Las enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se caracterizan por inflamación crónica y angiogénesis en diversos sitios en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn se presenta como una enfermedad inflamatoria crónica transmural que afecta más comúnmente al íleon distal y al colon, pero también puede presentarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y el área perianal. Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen generalmente diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso e hinchazón abdominal. La colitis ulcerosa es también una enfermedad crónica, inespecífica, inflamatoria y ulcerosa que surge en la mucosa del colon y se caracteriza por la presencia de diarrea sanguinolenta. Estas enfermedades inflamatorias intestinales son causadas generalmente por la inflamación granulomatosa crónica en todo el tracto gastrointestinal, involucrando nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debería inhibir la formación de los brotes e impedir la formación de granulomas. Las enfermedades inflamatorias intestinales también presentan manifestaciones extraintestinales, como lesiones en la piel. Tales lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden presentarse en muchos sitios distintos del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis por inhibidores de PI3K de acuerdo con la presente invención puede reducir la afluencia de células inflamatorias e impedir la formación de la lesión.

20 La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como un trastorno granulomatoso multisistémico. Los granulomas de esta enfermedad se pueden formar en cualquier parte del cuerpo. Por ello, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad está activa. Los granulomas son creados por los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Mediante el uso de inhibidores de PI3K de acuerdo con la presente invención para inhibir la angiogénesis, puede ser inhibida la formación de tales granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de diversos tamaños. El tratamiento con estos inhibidores solo o en combinación con otros agentes anti-inflamatorios debe impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar el alivio de los síntomas en el paciente.

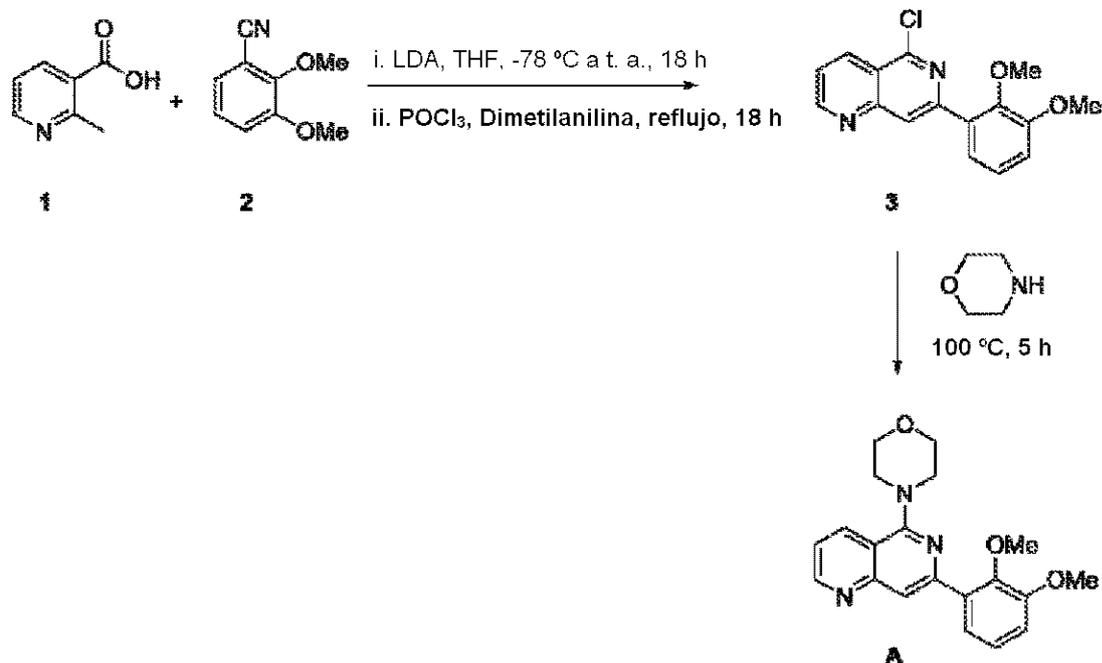
30 La artritis reumatoide (RA) es también una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación inespecífica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el revestimiento sinovial de las articulaciones experimentan angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies reactivas de oxígeno que conducen al crecimiento de pannus y a la destrucción del cartilago. Los factores involucrados en la angiogénesis pueden contribuir activamente a, y ayudar a mantener el estado crónicamente inflamado de la artritis reumatoide. El tratamiento con inhibidores de PI3K de acuerdo con la presente invención solos o en combinación con otros agentes anti-RA puede impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

40 Preferiblemente, la afección a ser tratada por un compuesto de la invención es la artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis u otros trastornos inflamatorios de la piel, lupus sistémico, eritematoso, y el rechazo en trasplantes de órganos. Más preferiblemente, la afección es cáncer, principalmente leucemias incluidas la leucemia mielógena crónica y la leucemia mieloide aguda y tumores negativos en PTEN incluidos los de el de mama, pulmón, cerebro y cánceres de próstata (donde PTEN alude a "homólogo de fosfatasa y tensina suprimido del cromosoma 10").

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos.

### Ejemplos

45 Ejemplo A: 7-(2,3-dimetoxi-fenil)-5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridina



i. 5-cloro-7-(2,3-dimetoxi-fenil)-[1,6]naftiridina, 3

A una suspensión de ácido 2-metilnicotínico, 1 (100 mg, 0,73 mmol, 1 eq) en THF (2 ml) recién destilado se añadió, a -78 °C, una solución de LDA (910  $\mu$ l, 1,83 mmol, 2,5 eq) bajo Ar (g). La solución púrpura resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, después se calentó hasta 0 °C durante 1,5 h. A continuación se enfrió hasta -78 °C antes de que se añadiera una solución de 2,3-dimetoxi-benzonitrilo, 2, (179 mg, 1,09 mmol, 1,5 eq) en THF (3 ml). La mezcla de la reacción se dejó calentar a t.a. durante la noche, y después se enfrió rápidamente a 0 °C con H<sub>2</sub>O (5 ml). El THF se separó en vacío y se añadió Et<sub>2</sub>O (2 ml). La solución se dejó reposar durante 2 h hasta que se produjo la cristalización. Después, la solución se separó por filtración, el filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 3 ml), y después se secó bajo alto vacío durante 5 h para dar un sólido blanco (65 mg). A una solución de este sólido crudo en POCl<sub>3</sub> (1,3 ml, 14,2 mmol, 20 eq) se añadió dimetilanilina (18  $\mu$ l, 0,146 mmol, 0,20 eq). La mezcla se sometió a reflujo a 110 °C bajo Ar (g) durante la noche. Una vez enfriada, la solución se vertió muy lentamente en una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml) a 0 °C. A continuación, se dividió en partes y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (4:1) para dar el producto, 3, como un sólido de color amarillo pálido (56 mg, 26 % en 2 etapas).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ <sub>H</sub>: 9,15 (dd, *J* = 4,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,53-8,57 (m, 1 H), 7,57-7,64 (m, 2 H), 7,17-7,26 (m, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 3,94-3,98 (m, 3 H), 3,83-3,87 (m, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 301,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

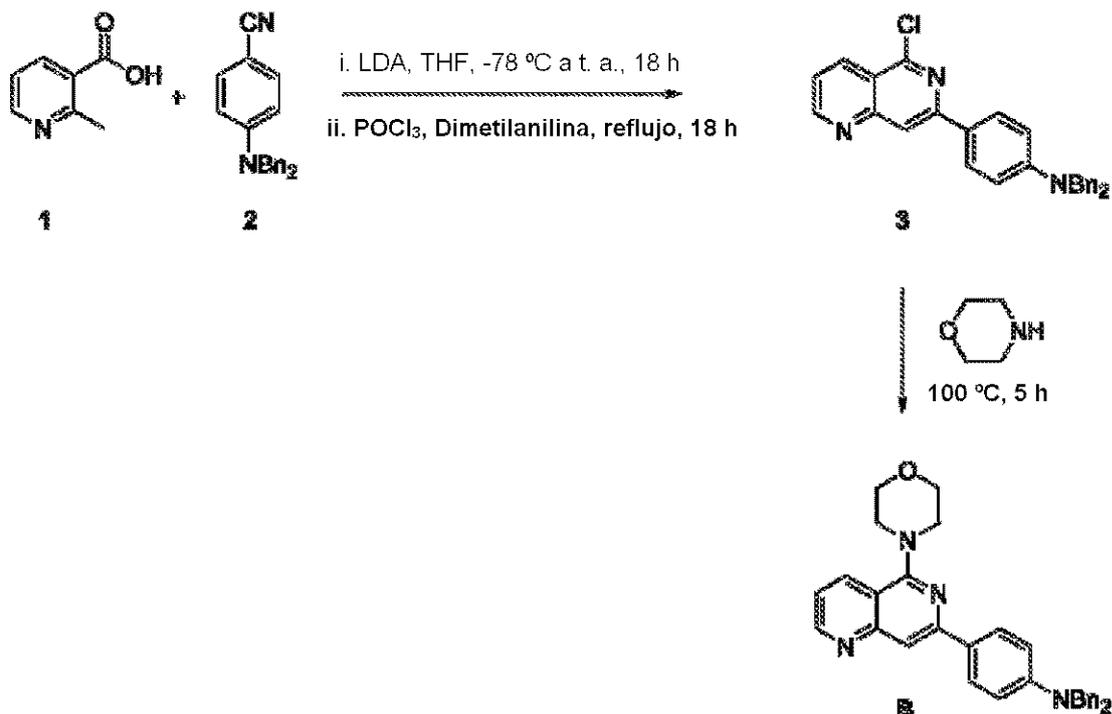
ii. 7-(2,3-dimetoxi-fenil)-5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridina, A

Una solución de 5-cloro-7-(2,3-dimetoxi-fenil)-[1,6]naftiridina 3 (50 mg, 0,17 mmol, 1 eq) en morfolina (1,02 ml, 11,7 mmol, 68 eq) se calentó a 100 °C durante 5 h bajo Ar (g). Una vez enfriada, la solución se dividió en partes posteriormente y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (1:2) para proporcionar el producto, A, como un sólido de color amarillo pálido (48 mg, 81 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ <sub>H</sub>: 9,01 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,01 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 3,97-4,02 (m, 4 H), 3,94 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,49-3,55 (m, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 352,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

Ejemplo B: Dibencil-[4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina



i. 4-dibencilamino-benzonitrilo, 2

A una suspensión de 4-aminobenzonitrilo (1,0 g, 8,47 mmol, 1 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,85 g, 42,4 mmol, 5,0 eq) y KI (422 mg, 2,54, 0,3 eq) en DMF (10 ml) seca se añadió gota a gota BnBr (4,0 ml, 33,9 mmol, 4,0 eq) bajo Ar (g). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche, y después se dividió en partes entre H<sub>2</sub>O (30 ml), y posteriormente se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (9:1-4:1) para proporcionar el producto, 2, como un sólido de color amarillo pálido (970 mg, 38 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7,40-7,45 (m, 2 H), 7,33-7,39 (m, 4 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 7,0 Hz, 4 H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,72 (s, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 321,1 (100 %, [M+Na<sup>+</sup>]).

ii. Dibencil-[4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina, 3

15 A una suspensión de ácido 2-metilnicotínico, 1 (372 mg, 2,71 mmol, 1 eq) en THF (8 ml) recién destilado se añadió, a -78 °C, una solución de LDA (4,1 ml, 8,13 mmol, 3,0 eq) bajo Ar (g). La solución púrpura resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, y después se calentó hasta 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a -78 °C, y se añadió una solución de 4-dibencilamino-benzonitrilo, 2 (970 mg, 3,26 mmol, 1,2 eq) en THF (7 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a t.a. durante la noche, y después se enfrió rápidamente a 0 °C con H<sub>2</sub>O (10 ml). El THF se eliminó en vacío y se añadió Et<sub>2</sub>O (2 ml). La solución se dejó reposar durante 2 h hasta que se produjo la cristalización. La solución se filtró, el filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 3 ml) después se secó a alto vacío durante 5 h para proporcionar un sólido de color amarillo (720 mg). A una solución de este sólido crudo en POCl<sub>3</sub> (3,5 ml, 38,1 mmol, 22 eq) se añadió dimetilanilina (45 μl, 0,35 mmol, 0,20 eq), y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 110 °C bajo Ar (g) durante la noche. Una vez enfriada, la solución se vertió muy lentamente en una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml) a 0 °C. A continuación, se dividió en partes y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron posteriormente sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (4:1-3:2) para proporcionar 3, como un sólido de color amarillo pálido (350 mg, 30 % en 2 etapas).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 9,03 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,48 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1 H), 7,33-7,38 (m, 4 H), 7,27-7,31 (m, 6H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,75 (s, 4 H).

30 MS (ES<sup>+</sup>) 436,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

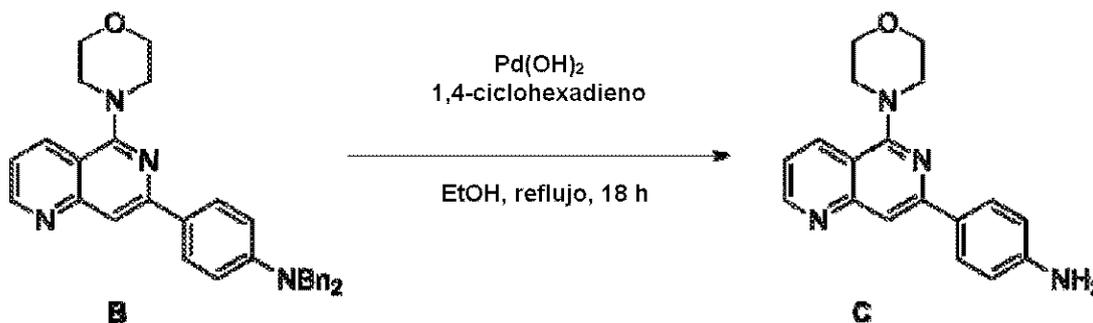
iii. Dibencil-[4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina, B

Una solución de dibencil-[4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina, 3, (350 mg, 0,81 mmol, 1 eq) en morfolina (5,0 ml, 56 mmol, 70 eq) se calentó hasta 100 °C durante la noche bajo Ar (g). Una vez enfriada, la solución se dividió en partes y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (1:1-1:3) para dar el producto, B, como un sólido de color amarillo pálido (242 mg, 62 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,31-7,39 (m, 8 H), 7,28-7,31 (m, 9H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 4,75 (s, 4 H), 3,93-4,01 (m, 4 H), 3,49-3,55 (m, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 487,2 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

10 Ejemplo C: 4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenilamina

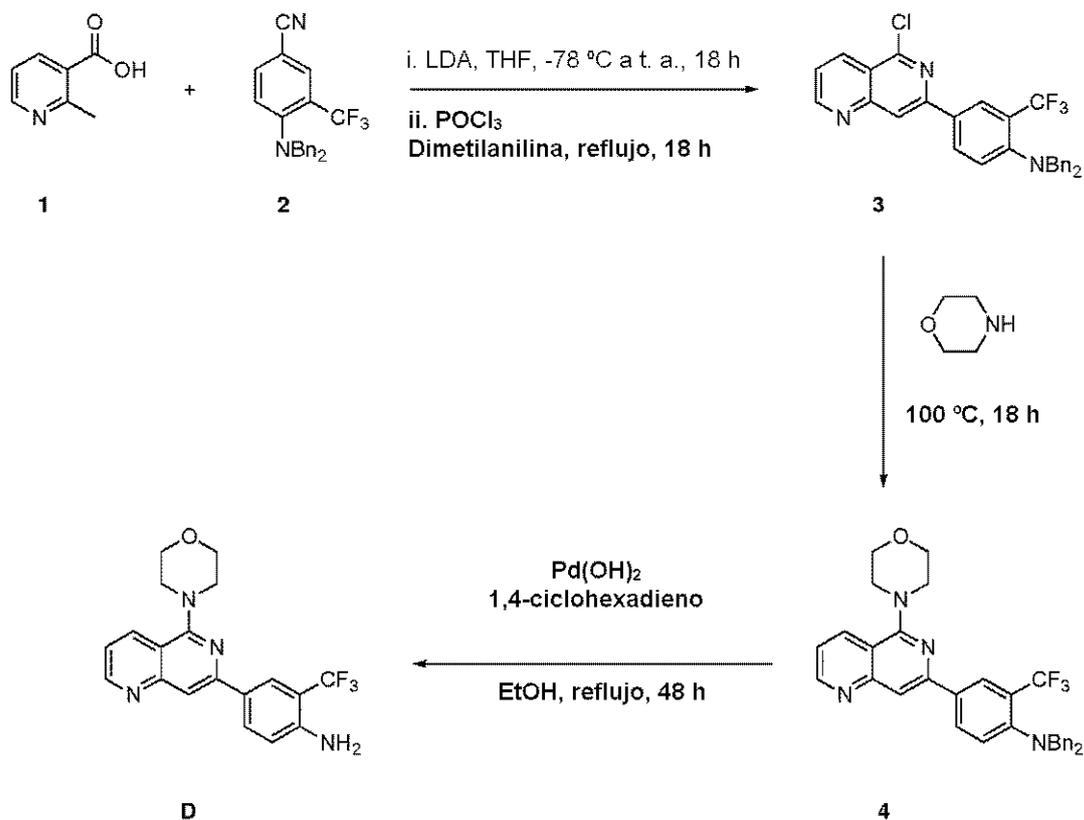


15 A una solución de dibencil-[4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina B (30 mg, 0,06 mmol, 1 eq) en EtOH (3 ml) seco se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (16 mg, 50 % peso/peso) y 1,4-ciclohexanodieno (120 µl, 1,24 mmol, 20 eq) bajo Ar (g). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche; una vez enfriada, la mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una pequeña almohadilla de Celite, eluyendo con MeOH (10 ml). El disolvente se eliminó posteriormente en vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (1:4-0:1) para dar el producto, C, como un sólido de color amarillo pálido (9,6 mg, 51 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,93 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 3,96-4,03 (m, 4 H), 3,52-3,58 (m, 4 H).

20 MS (ES<sup>+</sup>) 307,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

Ejemplo D: 4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-2-trifluorometil-fenilamina



i. 4-dibencilamino-3-trifluorometil-benzonitrilo, 2

A una solución de 2-amino-5-cianobenzotri-fluoruro (1,0 g, 5,37 mmol, 1 eq) y bromuro de bencilo (2,55 ml, 21,5 mmol, 4,0 eq) en DMF (10 ml) seca se añadió a t.a. NaH (970 mg, 21,5 mmol, 4 eq) en porciones adecuadas bajo Ar (g). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche, y después se dividió en partes con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (1:0-9:1) para dar el producto, 2, como un sólido de color amarillo pálido (1,66 g, 85 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2 H), 7,28-7,34 (m, 6H), 7,20 (d, J = 6,5 Hz, 4 H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,23 (s, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 389,1 (100 %, [M+Na<sup>+</sup>]).

ii. Dibencil-[4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-2-trifluorometil-fenil]-amina, 3

A una suspensión de ácido 2-metilnicotínico, 1 (137 mg, 1,0 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) recién destilado se añadió, a -78 °C, una solución de LDA (1,25 ml, 2,5 mmol, 2,5 eq) bajo Ar (g). La solución púrpura resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y después se calentó hasta 0 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C antes de que se añadiera una solución de 4-dibencilamino-3-trifluorometil-benzonitrilo, 2 (439 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) en THF (5 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. durante la noche, se enfrió rápidamente a 0 °C con H<sub>2</sub>O (10 ml), después se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío para dar un aceite crudo de color rojo pálido (547 mg). A una solución de este residuo en POCl<sub>3</sub> (2,3 ml, 24,8 mmol, 22 eq) se añadió dimetilanimilina (30 µl, 0,35 mmol, 0,20 eq). La mezcla se sometió a reflujo a 110 °C bajo Ar (g) durante la noche. Una vez enfriada, la solución se vertió muy lentamente en una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) a 0 °C. A continuación, se dividió en partes y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (9:1-0:1) para dar el producto, 3, como un aceite de color marrón pálido (100 mg, 20 % en 2 etapas).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 9,12 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,60-8,65 (m, 1 H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 1 H), 7,28-7,33 (m, 10 H), 7,25 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,21 (s, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 504,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

iii. Dibencil-[4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-2-trifluorometil-fenil]-amina, 4

5 Una solución de dibencil-[4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-2-trifluorometil-fenil]amina, 3, (100 mg, 0,20 mmol, 1 eq) en morfolina (1,25 ml, 14 mmol, 70 eq) se calentó hasta 100 °C durante la noche bajo Ar (g). Una vez enfriada, la solución se dividió en partes y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (1:3-0:1) para dar el producto como un sólido de color amarillo pálido (29,1 mg, 26 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,99 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,21 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,40 (ddd, *J* = 8,8, 4,8, 4,5 Hz, 1 H), 7,28-7,35 (m, 9H), 7,24-7,27 (m, 2 H), 4,19 (s, 4 H), 3,98-4,03 (m, 4 H), 3,54-3,58 (m, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 577,2 (100 %, [M+Na<sup>+</sup>]).

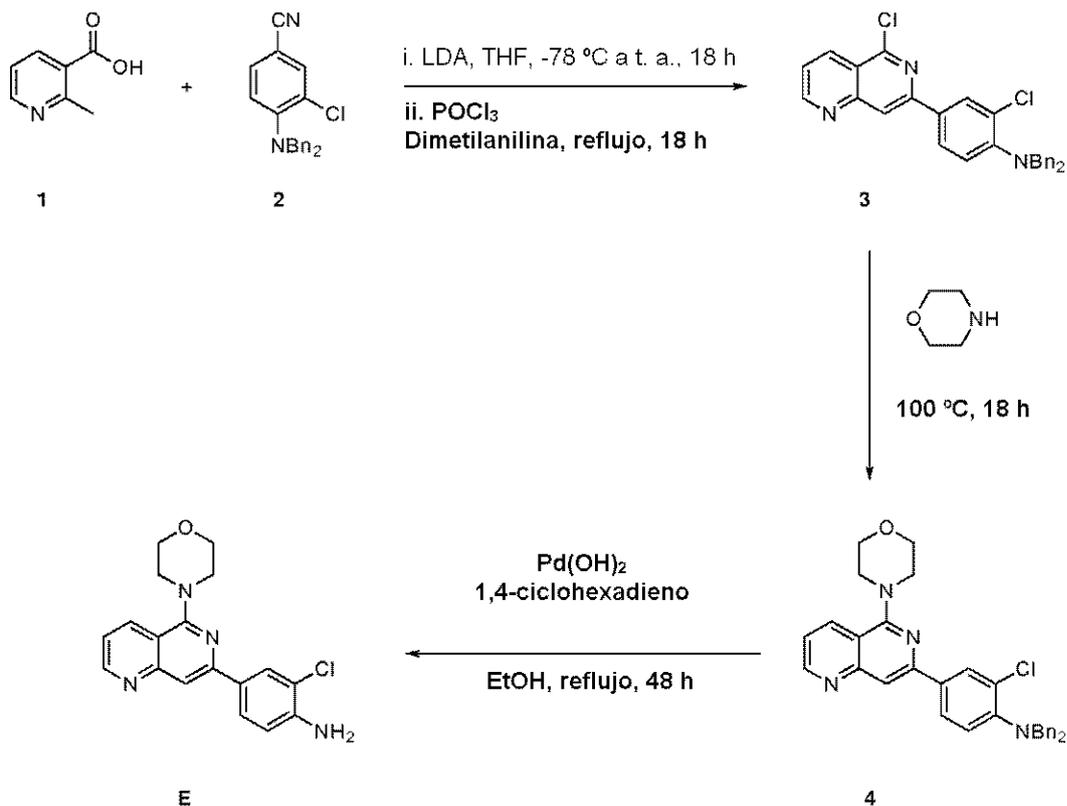
iv. 4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-2-trifluorometil-fenilamina, D

15 A una solución de dibencil-[4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-2-trifluorometil-fenil]-amina, 4 (29,1 mg, 0,06 mmol, 1 eq) en EtOH (3 ml) seco se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (15 mg, 50 % peso/peso) y 1,4-ciclohexanodieno (110 µl, 1,15 mmol, 20 eq) bajo Ar (g). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadió más Pd(OH)<sub>2</sub> (15 mg, 50 % peso/peso) y 1,4-ciclohexanodieno (110 ml, 1,15 mmol, 20 eq) y la mezcla se calentó de nuevo a 80 °C durante la noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla Celite, y se eluyó con MeOH (10 ml). El disolvente se eliminó después en vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (0:1) para dar el producto como un sólido de color amarillo pálido (10,0 mg, 51 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 8,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,14 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,39 (s ancho, 2 H), 3,97-4,03 (m, 4 H), 3,54-3,60 (m, 4 H).

25 MS (ES<sup>+</sup>) 375,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

Ejemplo E: 2-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il) fenilamina



## i. 3-cloro-4-dibencilamino-benzonitrilo, 2

A una solución de 4-amino-3-clorobenzonitrilo (1,0 g, 6,56 mmol, 1 eq) y bromuro de bencilo (3,12 ml, 26,2 mmol, 4,0 eq) en DMF (10 ml) seca se añadió a t.a. NaH (1,31 g, 32,8 mmol, 5 eq) en porciones adecuadas bajo Ar (g). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, y posteriormente se dividió en partes con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (1:0-9:1) para proporcionar 2 como un sólido de color blanco (2,09 g, 96 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,28-7,37 (m, 6H), 7,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 5 H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,34 (s, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 355,1 (100 %, [M+Na<sup>+</sup>]).

## ii. Dibencil-[2-cloro-4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina, 3

A una suspensión de ácido 2-metilnicotínico, 1 (274 mg, 2,0 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) recién destilado se añadió, a -78 °C, una solución de LDA (2,5 ml, 5,0 mmol, 2,5 eq) bajo Ar (g). La solución púrpura resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se calentó después hasta 0 °C durante 1,5 h. Después, la solución se enfrió a -78 °C, y se añadió una solución de 3-cloro-4-dibencilamino-benzonitrilo, 2 (800 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante la noche, posteriormente se enfrió rápidamente a 0 °C con H<sub>2</sub>O (20 ml), y después se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío para producir un aceite (1,03 g) crudo de color rojo pálido. A una solución de este residuo en POCl<sub>3</sub> (4,0 ml, 44 mmol, 22 eq) se añadió dimetilanilina (51 µl, 0,4 mmol, 0,20 eq). La mezcla se sometió a reflujo a 100 °C bajo Ar (g) durante la noche. Una vez enfriada, la solución se vertió muy lentamente en una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) a 0 °C, y después se dividió en partes y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (3:1-0:1) para producir una mezcla inseparable del producto, 3 y un subproducto, bencil-[2-cloro-4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina como un aceite de color de amarillo pálido (120 mg, relación 1:1,4; 3 = 6 %, subproducto = 9 % en 2 etapas).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 3-9,10 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,58 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,22-7,42 (m, 10 H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,33 (s, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 470,0 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: subproducto bencil-[2-cloro-4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]amina -9,06 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,58 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 1 H), 7,21-7,42 (m, 5 H), 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,99-5,09 (m, 1 H), 4,51 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 380,0 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

## iii. Dibencil-[2-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina, 4

Una solución de la mezcla de 3 y bencil-[2-cloro-4-(5-doro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina (120 mg, 1:1,4, 0,26 mmol, 1 eq) en morfolina (1,6 ml, 18 mmol, 70 eq) se calentó hasta 100 °C durante la noche bajo Ar (g). Una vez enfriada, el disolvente se eliminó en vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (1:3-1:4) para producir una mezcla inseparable del producto 4 y un subproducto, bencil-[2-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina como un sólido de color amarillo pálido (107 mg, 1:1,4; 4 = 70 %, subproducto = 79 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 4-8,98 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,20-7,43 (m, 10 H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,31 (s, 4 H), 3,96-4,02 (m, 4 H), 3,50-3,57 (m, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 521,3 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: bencil-[2-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina-8, 94 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,94 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,21-7,42 (m, 5 H), 6,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 5,00 (s ancho, 1 H), 4,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 3,95-4,03 (m, 4 H), 3,49-3,57 (m, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 431,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

## iv. 2-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il) fenilamina, E

A una mezcla de 4 y bencil-[2-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina (60 mg, 1:1,4, 0,128 mmol, 1 eq)

en EtOH (3 ml) seco se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (30 mg, 50 % peso/peso) y 1,4-ciclohexadieno (240 µl, 2,56 mmol, 20 eq) bajo Ar (g). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Después, se añadieron cantidades adicionales de Pd(OH)<sub>2</sub> (30 mg, 50 % peso/peso) y 1,4-ciclohexadieno (240 µl, 2,56 mmol, 20 eq), y la mezcla se calentó de nuevo a 80 °C durante la noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite, y se eluyó con MeOH (10 ml). El disolvente se eliminó después en vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (1:9:0:1) como eluyente para proporcionar E como un sólido de color amarillo pálido (11,2 mg, 26 %).

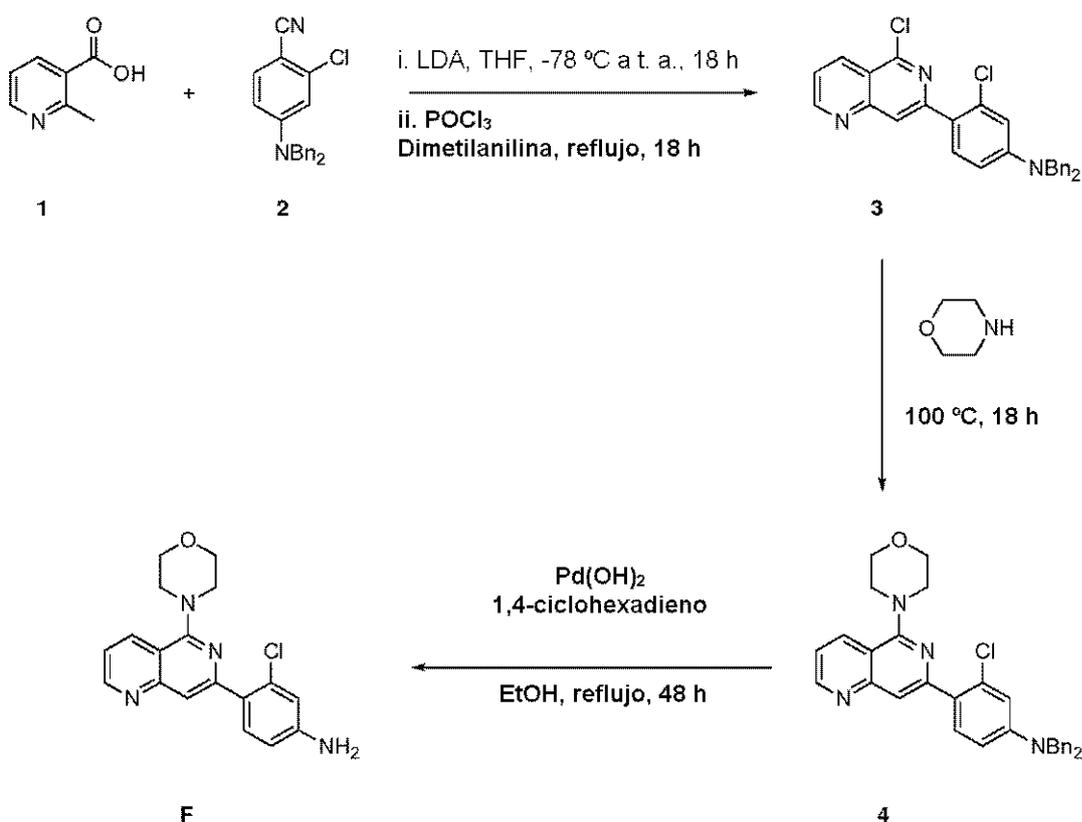
5

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,95 (dd, *J* = 4,0, 1,5 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,25 (s ancho, 2 H), 3,96-4,03 (m, 4 H), 3,51-3,57 (m, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 341,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

Ejemplo F: 3-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il) fenilamina



3-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il) fenilamina, F

15

i. 2-cloro-4-dibencilamino-benzonitrilo, 2

20

A una solución de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (1,0 g, 6,56 mmol, 1 eq) y bromuro de bencilo (3,12 ml, 26,2 mmol, 4,0 eq) en DMF (10 ml) seca se añadió a t.a. NaH (1,31 g, 32,8 mmol, 5 eq) en porciones adecuadas bajo Ar (g). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, y posteriormente se dividió en partes con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (1:0-9:1) para dar el producto, 2, como un sólido de color blanco (1,72 g, 79 %);

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 7,31-7,41 (m, 7 H), 7,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 4 H), 6,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,61 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,70 (s, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 355,0 (100 %, [M+Na<sup>+</sup>]).

25

ii. Dibencil-[3-cloro-4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina, 3

A una suspensión de ácido 2-metilnicotínico, 1 (274 mg, 2,0 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) recién destilado se añadió, a

-78 °C, una solución de LDA (2,5 ml, 5,0 mmol, 2,5 eq) bajo Ar (g). La solución púrpura resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y después se calentó hasta 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió entonces a -78 °C y se añadió una solución de 2-cloro-4-dibencilamino-benzonitrilo, 2 (800 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante la noche, y después se enfrió rápidamente a 0 °C con H<sub>2</sub>O (20 ml), y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío para dar un aceite crudo de color rojo pálido (1,15 g). A una solución de este residuo en POCl<sub>3</sub> (4,0 ml, 44 mmol, 22 eq) se añadió dimetilanimina (51 µl, 0,4 mmol, 0,20 eq). La mezcla se sometió a reflujo a 100 °C bajo Ar (g) durante la noche; una vez enfriada, la solución se vertió muy lentamente en una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) a 0 °C, y después se dividió en partes y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (3:1-0:1) para producir una mezcla inseparable del producto, 3, y el subproducto bencil-[3-cloro-4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina como un aceite de color amarillo pálido (183 mg, relación 1:1; 3 = 10 %, subproducto = 12 % en 2 etapas)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 3-9,11 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1 H), 8,58-8,63 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1 H), 7,23-7,47 (m, 10 H), 6,77 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,71 (s, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 470,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: bencil-[3-cloro-4-(5-doro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina-9,15 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1 H), 8,66 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,60-7,68 (m, 2 H), 7,22-7,54 (m, 5 H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 3,81 (d, J = 3,3 Hz, 2 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 380,0 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

iii. Dibencil-[3-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina, 4

Una mezcla de 3 y bencil-[3-cloro-4-(5-cloro-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina (180 mg, 1:1, 0,38 mmol, 1 eq) en morfolina (2,4 ml, 27 mmol, 70 eq) se calentó hasta 100 °C durante la noche bajo Ar (g). Una vez enfriada, el disolvente se eliminó en vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (1:2-0:1) para producir una mezcla inseparable del producto 4 y el subproducto bencil-[3-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina como un sólido de color amarillo pálido (167 mg, 1:1; 4 = 84 %, subproducto = 99 %)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 4-8,98 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,34-8,41 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1 H), 7,22-7,40 (m, 11 H), 6,76 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 4,71 (s, 4 H), 3,93-3,99 (m, 4 H), 3,49 (m, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 521 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: bencil-[3-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]-amina-9,01 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,23-7,40 (m, 6H), 6,88 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 3,92-3,99 (m, 4 H), 3,83 (m, 2 H), 3,49 (d, J = 3,4 Hz, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 431,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

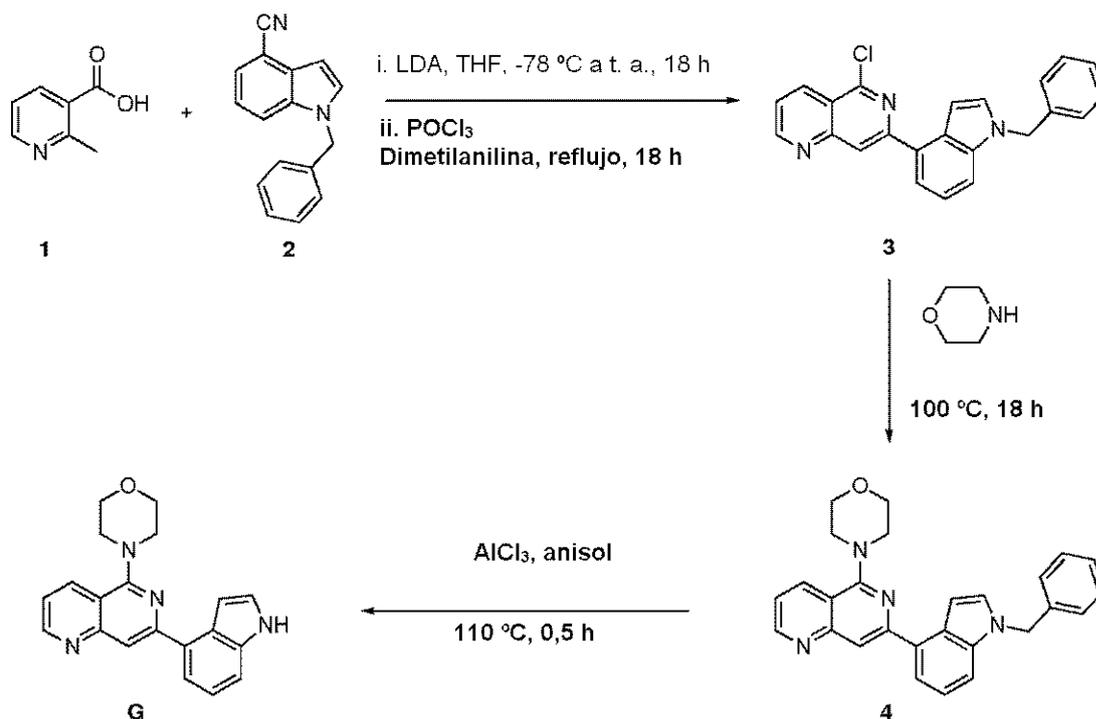
iv. 3-cloro-4 (5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il) fenilamina, F

A una mezcla de 4 y bencil-[3-cloro-4-(5-morfolin-4-il-[1,6]naftiridin-7-il)-fenil]amina (164 mg, 0,32 mmol, 1 eq) en EtOH (3 ml) seco se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (60 mg, 40 % peso/peso) y 1,4-ciclohexanodieno (600 µl, 6,30 mmol, 20 eq) bajo Ar (g). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadieron cantidades adicionales de Pd(OH)<sub>2</sub> (60 mg, 40 % peso/peso) y 1,4-ciclohexanodieno (400 µl, 4,10 mmol, 15 eq), y la mezcla se calentó nuevo a 80 °C durante la noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite, se eluyó con MeOH (10 ml). El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:0-49:1), para proporcionar el producto, F, como un sólido de color amarillo pálido (8,1 mg, 8 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,99 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 3,93-4,01 (m, 4 H), 3,47-3,55 (m, 4 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 341,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

Ejemplo G: 7-(1H-indol-4-il)-5-morfolin-4-il-1,6-naftiridina



## i. 1-bencil-1H-indol-4-carbonitrilo, 2

A una solución de indol-4-carbonitrilo (2,0 g, 14,1 mmol, 1 eq) y bromuro de bencilo (2,17 ml, 18,3 mmol, 1,3 eq) en DMF (20 ml) seca se añadió, a t.a., NaH (733 mg, 18,3 mmol, 1,3 eq) en porciones adecuadas bajo Ar (g). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante una noche, y posteriormente se dividió en partes con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml), y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (9:1-1:3) para proporcionar el producto, 2, como un sólido de color blanco (3,30 g, 99 %)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 7,49 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,29-7,36 (m, 4 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,7-7,13 (m, 2 H), 6,75-6,80 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H).

MS ( $\text{ES}^+$ ) 255,2 (100 %,  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ ).

## ii. 7-(1-bencil-1H-indol-4-il)-5-cloro-1,6-naftiridina, 3

A una suspensión de ácido 2-metilnicotínico, 1 (274 mg, 2,0 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) recién destilado se añadió, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , una solución de LDA (2,5 ml, 5,0 mmol, 2,5 eq) bajo Ar (g). La solución púrpura resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, y después se calentó hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 h. La solución se enfrió entonces a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió una solución de 1-bencil-1H-indol-4-carbonitrilo (558 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq) en THF (5 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a t.a. durante la noche, y después se enfrió rápidamente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml), y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (3 x 10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó en vacío para dar un aceite crudo (800 mg). A una solución de este residuo en  $\text{POCl}_3$  (4,6 ml, 50 mmol, 22 eq) se añadió dimetilanimilina (60 ml, 0,45 mmol, 0,20 eq). La mezcla se sometió a reflujo a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo Ar (g) durante la noche. Una vez enfriada, la solución se vertió muy lentamente en una mitad de solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 ml) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se dividió en partes y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron posteriormente sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (9:1-1:3) para proporcionar el producto, 3, como un aceite de color amarillo pálido (104 mg, 14 % en 2 etapas).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 9,13 (dd,  $J = 4,0, 1,5$  Hz, 1 H), 8,66 (ddd,  $J = 8,7, 1,3, 1,1$  Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,77-7,80 (m, 1 H), 7,56-7,61 (m, 1 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,28-7,36 (m, 5 H), 7,23-7,25 (m, 1 H), 7,13-7,17 (m, 2 H), 5,42 (s, 2 H).

MS ( $\text{ES}^+$ ) 370,0 (100 %,  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ).

## iii. 7-(1-bencil-1H-indol-4-il)-5-morfolin-4-il-1,6-naftiridina, 4

5 Un matraz cargado con 7-(1-bencil-1H-indol-4-il)-5-doro-1,6-naftiridina, 3 (94 mg, 0,25 mmol, 1 eq) y morfolina (1,6 ml, 18 mmol, 70 eq) se calentó a 100 °C durante la noche bajo Ar (g). Una vez enfriada, el disolvente se eliminó en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice con hexano/EtOAc (3:2-0:1) para dar el producto como un sólido de color amarillo pálido (96 mg, 91 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 9,01 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,77- 7,82 (m, 1 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H), 7,24-7,27 (m, 2 H), 7,14-7,18 (m, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 4,00-4,05 (m, 5 H), 3,55-3,60 (m, 5 H).

MS (ES<sup>+</sup>) 421,1 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

## 10 iv. 7-(1H-indol-4-il)-5-morfolin-4-il-1,6-naftiridina, G

15 A una solución de 7-(1-bencil-1H-indol-4-il)-5-morfolin-4-il-1,6-naftiridina, 4 (64 mg, 0,13 mmol, 1 eq) en anisol (1,5 ml) seco se añadió una suspensión de AlCl<sub>3</sub> en anisol (1,5 ml) seco. Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante 0,5 h. Una vez enfriada, se dividió en partes con H<sub>2</sub>O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron a continuación sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna con gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH (1:0-49:1) para dar el producto, G, como un sólido de color amarillo pálido (7,8 mg, 15 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 9,01 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,35 (s ancho, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,77-7,84 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1 H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 7,25-7,27 (m, 1 H), 4,00-4,05 (m, 4 H), 3,55-3,60 (m, 4 H).

20 MS (ES<sup>+</sup>) 331,0 (100 %, [M+H<sup>+</sup>]).

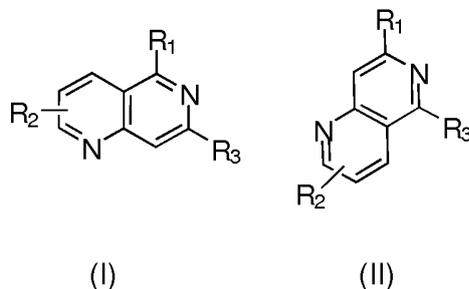
Los datos in vitro:

COMPUESTO	IC <sub>50</sub> bioquímico, PI3K p110β (μM)	IC <sub>50</sub> , Inhibición del Crecimiento de Células de Tumor de Mama MCF7 (μM)
E	0,69	6,06
F	3,7	10,87

COMPUESTO	IC <sub>50</sub> PI3K- p110α (μM)	IC <sub>50</sub> PI3K- p110β (μM)	IC <sub>50</sub> PI3K- p110δ (μM)	IC <sub>50</sub> PI3K- p110γ (μM)
G	>10	3,4	0,26	>10

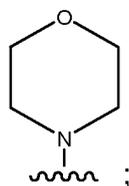
REVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o II



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5                      R<sub>1</sub> es



R<sub>2</sub> es (LQ)<sub>m</sub>Y

cada L es independientemente un enlace directo, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, arileno o cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

10                      cada Q es independientemente un enlace directo, heteroarileno, -O-, -NR<sup>6</sup>-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>-, -NC(O)-NR<sup>6</sup>-, -N-SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>-, -C(halógeno)<sub>a</sub>(R<sup>6</sup><sub>(2-a)</sub>)-, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un enlazador heterocíclico de 5 a 7 miembros;

m es de 0 a 5;

15                      Y es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo, -OR<sup>6</sup>-, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)R<sup>6</sup>-, -C(O)OR<sup>6</sup>-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -NC(O)-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -N-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, halógeno, -C(halógeno)<sub>b</sub>R<sup>6</sup><sub>(3-b)</sub>-, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

b es de 1 a 3;

a es 1 o 2;

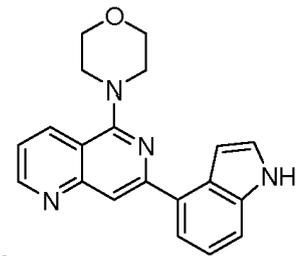
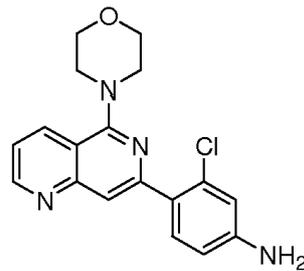
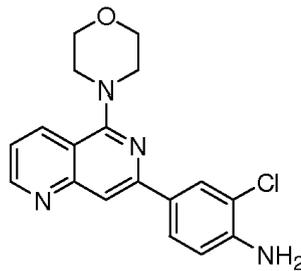
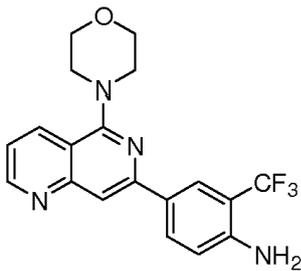
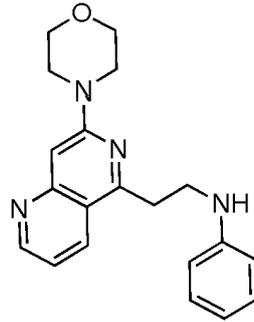
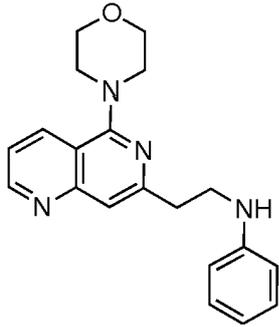
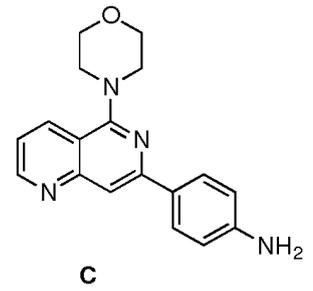
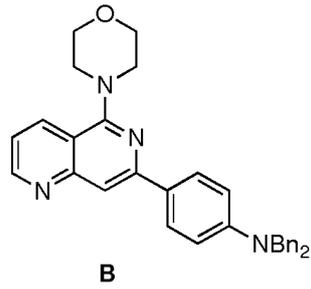
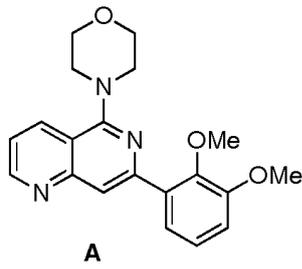
20                      R<sub>3</sub> es un arilo sustituido con al menos un hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un arilo sustituido con al menos un grupo (NR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, (alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NR<sup>6</sup>-arilo o un heteroarilo bicíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

cada R<sup>6</sup> es independientemente H, alquilo, arilo o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

2. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R<sub>2</sub> es H.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R<sub>3</sub> es indolilo.

25                      4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es de cualquiera de las estructuras siguientes:



5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 6. Un compuesto o composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, para uso en terapia.

7. Un compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la terapia es de cáncer, trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio.

8. Un compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el cáncer es una leucemia o un tumor sólido negativo en PTEN.

10 9. Un compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 6, para uso en terapia anti-rechazo después de un trasplante de órgano.