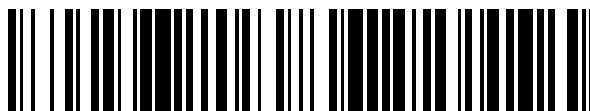


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 665**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2010 E 10782280 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2504336**

54 Título: **Derivados de naftiridinas novedosas y el uso de las mismas como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

**26.11.2009 EP 09177132**

**27.11.2009 US 264711 P**

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

**09.06.2016**

73 Titular/es:

**ÆTERNA ZENTARIS GMBH (100.0%)**  
**Weismüllerstrasse 50**  
**60314 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**SCHUSTER, TILMANN;**  
**GERLACH, MATTHIAS;**  
**SEIPELT, IRENE;**  
**POLYMEROPOULOS, EMMANUEL;**  
**MÜLLER, GILBERT;**  
**GÜNTHER, ECKHARD;**  
**MARCHAND, PASCAL y**  
**DEFAUX, JULIEN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 573 665 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

Derivados de naftiridinas novedosas y el uso de las mismas como inhibidores de quinasa

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a moduladores de quinasa del tipo de la naftiridina y a la preparación y uso de los mismos como medicamentos para la modulación de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida, en particular para influir sobre la función de las tirosina y serina/treonina quinasa y para el tratamiento de tumores malignos o benignos y otros trastornos basados en la proliferación celular patológica, tales como, por ejemplo, restenosis, psoriasis, arteriosclerosis y cirrosis hepática.

**Estado actual de la técnica**

15 La activación de las proteínas quinasa es un evento central en los procesos de transducción de la señal celular. En diversos estados patológicos se observa una activación aberrante de la quinasa. El objetivo de inhibición de las quinasa es por lo tanto una meta terapéutica fundamental.

20 La fosforilación de proteínas generalmente se inicia por señales extracelulares y representa un mecanismo universal para controlar diversos eventos celulares tales como, por ejemplo, procesos metabólicos, crecimiento celular, migración celular, diferenciación celular, transporte de membrana y apoptosis. La familia de las proteínas quinasa es responsable de la fosforilación de proteínas. Estas enzimas catalizan la transferencia de fosfato a proteínas específicas del sustrato. Las quinasa se dividen en dos clases principales basadas en la especificidad por el sustrato, las tirosina quinasa y las serina/treonina quinasa. Tanto los receptores tirosina quinasa como las tirosina y serina/treonina quinasa citoplasmáticas son proteínas importantes para la transducción de la señal celular. La sobreexpresión o degradación de dichas proteínas desempeña un importante papel en los trastornos basados en proliferaciones celulares patológicas. Estas incluyen entre otras, trastornos metabólicos, trastornos del tejido conectivo y de los vasos sanguíneos, y tumores malignos y benignos. En el inicio y desarrollo del tumor, estas frecuentemente actúan como oncógenos, es decir como proteína quinasa aberrantes, constitutivamente activas.

25 30 Las consecuencias de esta excesiva activación de la quinasa son, por ejemplo, un crecimiento celular descontrolado y menor muerte celular. La estimulación de factores de crecimiento inducidos por tumores también puede ser la causa de la sobreestimulación de las quinasa. El desarrollo de moduladores de quinasa presenta por lo tanto un particular interés para todos los procesos patogénicos influidos por las quinasa.

35 Por lo tanto, la invención se dirige a generar compuestos novedosos que son adecuados como moduladores de los receptores tirosina quinasa y las tirosina y serina/treonina quinasa citoplasmáticas. Como no todas las quinasa conectadas una a continuación de otra en las cascadas de transducción de la señal mal dirigida - tales como, p.ej., en el caso de Raf/Mek/Erk - deben estar presentes como quinasa oncogénicas o como enzimas constitutivamente activas, en la presente invención también se considerará que las quinasa no activas son proteínas aptas como objetivo terapéutico, es decir que los nuevos compuestos pueden unirse a quinasa tanto activas como también a quinasa no activas y por lo tanto pueden influir sobre la transducción de la señal.

45 En la industria farmacéutica se están encontrando muchas aplicaciones para los derivados de naftiridina como compuestos farmacodinámicamente activos y como bloques de construcción para la síntesis.

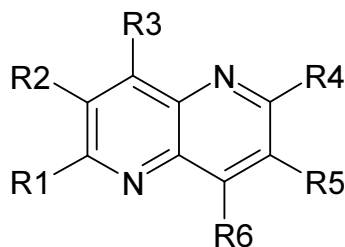
Los derivados de naftiridina se describen en el documento BMCL 2009, 19, 3568 como inhibidores MCH1R, en la patente WO2008/153752 como moduladores de la ácido graso amida hidrolasa y en las patentes DE 2650826, WO 00/21952, WO 00/43383, WO 01/07432, WO 02/056882, WO 02/08224 y WO2006/021448 como agentes bactericidas. En las patentes WO 99/58533, US 2007/0160538 y en la referencia de la literatura BMCL 2001, 11, 1907 las naftiridinas se describen como antagonistas del receptor de orexina-1. Las naftiridinas sustituidas se describen en la patente WO 2000 066583 como inhibidores de tirosina quinasa y en la solicitud de patente WO2008150827 como PI3 inhibidores de quinasa. Los derivados de quinolin-2-ona se conocen para tautomerizar los derivados de hidrox-naftiridina. Los derivados de quinolina-2-one se describen en el documento WO 03/066630 como inhibidores de CDK. Los compuestos de quinolina se describen en el documento WO09/093049 como inhibidores de c-met y en el documento WO09/130317 como inhibidores de GSK-3.

**Descripción de la invención**

60 La presente invención se refiere a moduladores de quinasa del tipo de la naftiridina y a la preparación y uso de los mismos como medicamentos para la modulación de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida, en particular para influir sobre la función de las tirosina y serina/treonina quinasa y para el tratamiento de tumores malignos o benignos y otros trastornos basados en la proliferación celular patológica, tales como, por ejemplo, restenosis, psoriasis, arteriosclerosis y cirrosis hepática.

65 Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que unos compuestos novedosos de la serie de las naftiridinas que están sustituidos en su posición 2, 3 o 4 por ejemplo. con grupos urea, tiourea, guanidina o amidina son adecuados

para producir medicamentos para la modulación de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida, en particular para influir sobre la función de las tirosina y serina/treonina quinasas y para el tratamiento de tumores malignos o benignos, tales como, p. ej. aquellos de mamas, próstata, pulmón, colon, piel y ovarios y otros trastornos basados en proliferaciones celulares patológicas. De acuerdo con este aspecto, la presente solicitud describe compuestos novedosos de la serie de las naftiridinas con la Fórmula general I



Fórmula I

10

en la que los sustituyentes R1-R6 tienen el siguiente significado:

R1 puede ser

15

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (iv) arilo sin sustituir o sustituido,
- (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) halógeno,
- (vii) ciano,
- (viii) alcoxi,
- (ix) carboxilo, alcoxicarbonilo, carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo,
- (x) alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilaminoalquilo, y
- (xi) NR7R8

20

25

R2 puede ser independientemente

30

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido
- (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (iv) arilo sin sustituir o sustituido,
- (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) halógeno,
- (vii) ciano,
- (viii) hidroxilo,
- (ix) alcoxi,
- (x) amino,
- (xi) carboxilo, alcoxicarbonilo, carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo,
- (xii) alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilaminoalquilo, y
- (xiii) NR7R8;

35

40

R3 puede ser independientemente

45

- (i) hidrógeno,
- (ii) alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido,
- (iii) heterociclilo saturado, sin sustituir o sustituido,
- (iv) arilo sin sustituir o sustituido,
- (v) halógeno,
- (vi) ciano,
- (vii) hidroxilo,
- (viii) alcoxi,
- (ix) amino,
- (x) carboxilo, alcoxicarbonilo, carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo,
- (xi) alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilaminoalquilo, y

50

55

NR7R8;

en la que al menos uno de los sustituyentes R1-R3 tiene que ser un NR7R8 y

en la que R7 puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilcicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilcicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo sustituyentes pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que el sustituyente alquilo o cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar; y R8 puede ser:

-C(Y)NR9R10, en el que Y es O y R9 y R10 pueden ser independientemente el uno del otro

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vii) o R9 y R10 juntos pueden ser heterociclilo,

-C(Y)NR9R10, en el que Y es S y R9 y R10 pueden ser independientemente el uno del otro

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vii) o R9 y R10 juntos pueden ser heterociclilo,

-C(Y)NR11R12, en el que Y es NH y R11 y R12 pueden ser independientemente el uno del otro

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vii) o R11 y R12 juntos pueden ser heterociclilo,

-C(NR13)R14 en el que R13 es H y R14 puede ser

- (i) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (ii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (iv) arilo sin sustituir o sustituido,
- (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,

R4 puede ser:

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vii) halógeno,
- (viii) ciano,
- (x) alcoxi,

(xi) NR15R16, en el que R15 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilciclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilcicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y R16 puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilciclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilcicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, o R15 y R16 son juntos heterociclilo, en el que el heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido, y en el que el sustituyente alquilo o cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar;

(xii) OR17, en el que R17 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilcicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilcicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que el sustituyente alquilo o cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar;

(xiii) SR18, en el que R18 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que el sustituyente alquilo o cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar;

5

y R5 puede ser independientemente:

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vii) halógeno,
- (viii) ciano,
- (ix) hidroxilo,
- (x) alcoxi,
- (xi) NR15R16, en el que R15 y R16 pueden ser, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, o R15 y R16 son juntos heterociclilo, en el que el heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido, y en el que el sustituyente alquilo o cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar;
- (xii) OR17, en el que R17 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que el sustituyente alquilo o cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar;
- (xiii) SR18, en el que R18 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que el sustituyente alquilo o cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar;

10

15

20

25

30

y R6 puede ser independientemente:

- (i) hidrógeno,
- (ii) alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo saturado, sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) halógeno,
- (vii) ciano,
- (viii) hidroxilo,
- (ix) alcoxi,
- (x) NR15R16, en el que R15 y R16 pueden, independientemente entre sí, ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, o R15 y R16 son juntos heterociclilo, en el que heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido y en el que el sustituyente alquilo cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar;
- (xi) OR17, en el que R17 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos y en el que el sustituyente alquilo cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar;
- (xii) SR18, en el que R18 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que el sustituyente alquilo cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar; en la que al menos uno de los sustituyentes R4-R6 tiene que ser un (hetero)arilo sin sustituir o sustituido o NR15R16.

35

40

45

50

55

60

El término "halógeno" para los propósitos de la presente invención se refiere a un átomo de flúor (F, flúor), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro), o yodo (I, yodo) o en el que fuese apropiado, a una pluralidad de dichos átomos. Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, en el que cada sustituyente puede seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. "Halógeno" preferentemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo.

65

El término "alquilo" incluye, para el propósito de la presente invención, radicales hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados que pueden ser de cadena ramificada o lineal y pueden no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos, con entre 1 y 12 átomos de C, es decir alcanilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub> y alquinilo C<sub>2-12</sub>. Con respecto a esto, los alquenos tienen al menos una doble unión C-C y los alquinos tienen al menos una triple unión C-C. Los alquilos preferentemente se seleccionan entre el grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), propinilo (-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo y octinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" significa -O(alquilo), incluyendo -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en el que alquilo es como se describe en el presente documento.

El término "cicloalquilo" significa, para los propósitos de la presente invención radicales hidrocarburo cíclicos con 3-12 átomos de carbono, que pueden ser saturados o insaturados. Es posible para la unión con los compuestos con la estructura general I se realice a través de cualquier posible miembro del anillo del radical cicloalquilo. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico.

El término "heterociclilo" significa un radical orgánico cíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que comprende al menos 1, en el que fuese apropiado 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en el que los heteroátomos son idénticos o diferentes y en el que el radical cíclico está saturado o insaturado, pero no es aromático. Es posible realizar la unión con los compuestos de la estructura general I a través de cualquier posible miembro del anillo del radical heterociclilo. El heterociclo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre. Es preferible seleccionar el radical heterociclilo entre el grupo que comprende tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

Para el propósito de la presente invención, el término "arilo" significa hidrocarburos aromáticos con entre 6 y 14 átomos de carbono, entre otros fenilos, naftilos y antracenos. Los radicales también se pueden fusionar a otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Es posible que la unión a los compuestos de la estructura general I se realice a través de cualquier miembro posible del anillo del radical arilo.

El término "heteroarilo" significa un radical aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que comprende al menos 1, en el que fuese apropiado también 2, 3, 4 o 5, heteroátomos, en el que los heteroátomos son idénticos o diferentes. Es posible que la unión con los compuestos de la estructura general I se realice a través de cualquier posible miembro del anillo del radical heteroarilo. El heterociclo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere a los radicales heteroarilos seleccionados entre el grupo que comprende pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, ftalazinilo, indolilo, indazolilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, acridinilo.

Para los propósitos de la presente invención, los términos "alquil-cicloalquilo", "alquil-heterociclilo", "alquil-arilo" o "alquil-heteroarilo" significan que alquilo y cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo tienen los significados definidos anteriormente, y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está conectado a través de un grupo C<sub>1-8</sub>-alquilo con los compuestos de la estructura general I.

A no ser que explícitamente se haya definido anteriormente en la descripción o las reivindicaciones, significa para los propósitos de la presente invención el término sustituido en conexión con "alquilo", "cicloalquilo", "heterociclilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-cicloalquilo", "alquil-heterociclilo", "alquil-arilo" y "alquil-heteroarilo", el reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno por sustituyentes F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterociclilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-cicloalquilo, NH-alquil-heterociclilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquil-NH<sub>2</sub>, NH-alquil-OH, N(alquil)<sub>2</sub>, NHC(O)-alquilo, NHC(O)-cicloalquilo, NHC(O)-heterociclilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHSO<sub>2</sub>-alquilo, NHSO<sub>2</sub>-arilo, NHSO<sub>2</sub>-heteroarilo, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-heterociclilo, S-arilo, S-heteroarilo, OH, OCF<sub>3</sub>, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-heterociclilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-cicloalquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-OH, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O, OC(O)-alquilo, OC(O)-cicloalquilo, OC(O)-heterociclilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo OSO<sub>2</sub>-cicloalquilo, OSO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-heteroarilo, O- P(O)(OH)<sub>2</sub>, O-P(O)(O-alquilo)<sub>2</sub>, alquil-P(O)(OH)<sub>2</sub>, alquil-P(O)(O-alquilo)<sub>2</sub>, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo, CO<sub>2</sub>-cicloalquilo, CO<sub>2</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>-arilo, CO<sub>2</sub>-heteroarilo, CO<sub>2</sub>-alquil-cicloalquilo, CO<sub>2</sub>-alquil-heterociclilo, CO<sub>2</sub>-alquil-arilo, CO<sub>2</sub>-alquil-heteroarilo, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-NH-alquilo, C(O)-NH-cicloalquilo, C(O)-NH-heterociclilo, C(O)-NH-arilo, C(O)-NH-heteroarilo, C(O)-NH-alquil-cicloalquilo, C(O)-NH-alquil-heterociclilo, C(O)-NH-alquil-arilo, C(O)-NH-alquil-heteroarilo, C(O)-N(alquilo)<sub>2</sub>, C(O)-N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, C(O)-N(arilo)<sub>2</sub>, C(O)-N(heteroarilo)<sub>2</sub>, SO-alquilo, SO-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-alquilo, SO<sub>2</sub>NH-arilo, SO<sub>2</sub>NH-heteroarilo, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>O-alquilo, SO<sub>2</sub>O-arilo, SO<sub>2</sub>O-heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y n puede tener los valores 1, 2 o 3, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo pueden, en sí mismos, a su vez, estar sustituidos.

Los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes, y la sustitución puede tener lugar en cualquier posición posible del radical alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

Más de una vez, "radicales sustituidos" significa aquellos que están sustituidos más de una vez, por ejemplo dos veces o tres veces, ya sea en átomos diferentes o sobre el mismo átomo, por ejemplo tres veces sobre el mismo átomo de C como en el caso de  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , o en sitios diferentes como en el caso de  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ . Si la sustitución se da más de una vez puede tener lugar con sustituyentes idénticos o diferentes.

5 Cuando los compuestos de la invención con la Fórmula general I tienen al menos un centro de asimetría, los mismos pueden existir en la forma de sus racematos, en la forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en la forma de mezclas de dichos enantiómeros y/o diastereómeros. En la mezclas, es posible cualquier proporción de mezcla de los estereoisómeros. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención con la Fórmula general I que tienen uno o más centros de quiralidad y que se encuentran en la forma de racematos, pueden separarse usando métodos conocidos por sí mismos para dar sus isómeros ópticos, es decir enantiómeros o diastereómeros. La separación se puede realizar por separación en columna en fases quirales o por recristalización desde un disolvente ópticamente activo o usando un ácido o base ópticamente activo o a través de derivatización con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y subsiguiente eliminación del radical.

15 Donde sea posible, los compuestos de la invención pueden existir en la forma de tautómeros.

Si contienen un grupo suficientemente básico tal como, por ejemplo, una amina primaria, secundaria o terciaria, los compuestos de la invención con la Fórmula general I se pueden convertir con ácidos inorgánicos y orgánicos en sus sales toleradas fisiológicamente. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención con la estructura general I se forman preferentemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfoacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, bisulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, triflatos, sulfoacetatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutamatos y aspartatos. Además, la estequiometría de las sales que se forman con los compuestos de la invención puede estar dada por múltiplos enteros o no enteros de uno.

Si contienen un grupo suficientemente ácido tal como un grupo carboxilo, los compuestos de la invención con la Fórmula general I se pueden convertir en sus sales toleradas fisiológicamente usando bases inorgánicas y orgánicas. Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, y los de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dibenciletileno-diamina y lisina. Además, la estequiometría de las sales que se forman con los compuestos de la invención pueden ser múltiplos enteros o no enteros de uno.

De manera similar, se otorga preferencia a solvatos y, en particular, hidratos de los compuestos de la invención que se pueden obtener por ejemplo por cristalización desde un disolvente o de una solución acuosa. En dichos casos es posible combinar uno, dos, tres o cualquier número de moléculas de solvato o agua para dar solvatos e hidratos con los compuestos de la invención.

Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos en estados ordenados de diversas maneras que se denominan formas o modificaciones polimórficas. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden variar ampliamente en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención con la Fórmula general I pueden existir en diversas formas polimórficas, y ciertas modificaciones pueden ser metaestables.

Se da mayor preferencia a compuestos de la fórmula general I los cuales se escogen a partir de la siguiente selección:

- 50 1-Etil-3-[7-(4-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (1)  
 1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-etil-urea (2)  
 1-*terc*-Butil-3-[7-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (3)  
 1-*terc*-Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (4)  
 55 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-fenetil-urea (5)  
 1-Etil-3-[7-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-[1,5]naftiridin-2-il]-tiourea (6)  
 1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea (7)  
 1-*terc*-Butil-3-[7-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (8)  
 1-Etil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (9)  
 60 1-Etil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (10)  
 1-*terc*-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (11)  
 1-*terc*-Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (12)  
 1-*terc*-Butil-3-[7-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (13)  
 1-Ciclopropil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (14)  
 65 1-[7-(3,5-Dicloro-4-hidroxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea (15)  
 1-Etil-3-[7-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (16)

- 1-Ciclobutil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (17)  
 1-Ciclopropil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (18)  
 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-propil-urea (19)  
 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (20)  
 5 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-(4-fenil-butil)-urea (21)  
 1-Ciclohexil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (22)  
 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-fenil-urea (23)  
 1-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (24)  
 1-Hexil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (25)  
 10 1-*terc*-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (26)  
 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-fenil-urea (27)  
 1-Bencil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (28)  
 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-(4-fenil-butil)-urea (29)  
 1-Isopropil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (30)  
 15 1-Bencil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (31)  
 1-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (32)  
 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-fenil-urea (33)  
 1-Ciclopentil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (34)  
 1-Ciclopropil-3-[7-(1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (35)  
 20 1-Ciclopropil-3-(7-tiofen-3-il-[1,5]naftiridin-4-il)-urea (36)  
 1-Ciclopropil-3-[7-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (37)  
 1-Ciclopropil-3-[7-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (38)  
 1-Ciclopropil-3-(7-fenil-[1,5]naftiridin-4-il)-urea (39)  
 25 1-Ciclopropil-3-[7-(1H-indol-5-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (40)

Las naftiridinas con la Fórmula general I de acuerdo con la invención son adecuadas para usar en medicamentos, en particular como agentes para el tratamiento de trastornos que son el resultado de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida en humanos, mamíferos y aves de corral. Los mamíferos pueden ser animales domésticos tales como caballos, ganado vacuno, perros, gatos, liebres, ovejas y similares.

También se desvela un método para tratar trastornos que son el resultado de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida en humanos y otros mamíferos, caracterizados porque se administra al menos una naftiridina de acuerdo con la Fórmula general I al humano u otro mamífero en una dosis efectiva para el tratamiento de dichos trastornos. La dosis terapéuticamente efectiva de la respectiva naftiridina de acuerdo con la invención que se va a administrar para el tratamiento, depende entre otras cosas del tipo y la etapa del trastorno, de la edad, el peso y el sexo del paciente, del tipo de administración y de la duración del tratamiento. Los medicamentos de acuerdo con la invención se pueden administrar como formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas. Esto se hace de la manera adecuada para cada caso en la forma de aerosoles, polvos, polvos para espolvorear y epipásticos, tabletas, incluyendo tabletas recubiertas, emulsiones, espumas, soluciones, suspensiones, geles, ungüentos, pastas, píldoras, pastillas, cápsulas o supositorios.

Dependiendo de la forma farmacéutica que se emplee, además de al menos un ingrediente de la invención, las formas farmacéuticas comprenden, en las que fuese apropiado, auxiliares tales como, entre otros, solventes, promotores de solución, solubilizantes, emulsionantes, agentes humectantes, antiespumantes, agentes gelatinizantes, espesantes, formadores de películas, aglutinantes, amortiguadores de pH, formadores de sal, desecantes, reguladores de flujo, cargas, conservantes, antioxidantes, colores, agentes desmoldantes, lubricantes, desintegrantes y enmascaradores del sabor y de olores. La selección de los auxiliares, y las cantidades de los mismos que se van a emplear, depende de la forma farmacéutica seleccionada y se basa en la fórmulas conocidas por las personas con experiencia.

Los medicamentos de acuerdo con la invención pueden administrarse en una forma de dosificación adecuada a la piel, en forma epicutánea como solución, suspensión, emulsión, espuma, ungüento, pasta o emplasto; a través de la mucosa oral y lingual, bucalmente, lingualmente o sublingualmente como una tableta, pastilla, tableta recubierta, jarabes medicados o gárgaras; a través de la mucosa gástrica e intestinal, enteralmente como tableta, tableta recubierta, cápsula, solución, suspensión o emulsión; a través de la mucosa rectal, rectalmente como supositorio, cápsula o ungüento rectal; a través de la mucosa nasal, nasalmente como gotas, ungüentos o aerosol; a través del epitelio bronquial y alveolar, por la ruta pulmonar o por inhalación como aerosol o inhalante; a través de la conjuntiva, por vía conjuntival como gotas para los ojos, ungüentos para los ojos, tabletas para los ojos, como laminillas o loción para los ojos; a través de la mucosa de los órganos genitales, intravaginalmente como supositorios, ungüentos y duchas vaginales, por la ruta intrauterina como un pesario uterino; a través del tracto urinario, intrauretralmente como irrigación, ungüento o candelilla; dentro de una arteria, intraarterialmente como inyección; dentro de una vena, por vía intravenosa como inyección o infusión, por vía paravenosa como s inyección o infusión; en la piel, de manera intracutánea por inyección o implante; bajo la piel, en forma subcutánea como inyección o implante; dentro de un músculo, intramuscularmente como inyección o implante; dentro de la cavidad abdominal, intraperitonealmente como inyección o infusión.



El efecto medicinal de los compuestos de la invención con la estructura general I se puede prolongar tomando medidas adecuadas dependiendo de los requerimientos terapéuticos prácticos. Esta meta se puede conseguir por medios químicos y/o farmacéuticos. Los ejemplos de las formas en que se consigue una prolongación del efecto son el uso de implantes, liposomas, formas de liberación retardada, suspensiones de nanopartículas y las denominadas profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención, la formación de sales y complejos de baja solubilidad, o el uso de suspensiones de cristales.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear como sustancias individuales o en combinación con otras sustancias tales como, por ejemplo, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiourea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, talidomida, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina, vindesina, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfan, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, oxaliplatino, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, vinorelbina, epotilona, gemcitabina, taxotere, BCNU, CCNU, DTIC, herceptina, avastina, erbitux, sorafenib (nexavar), imatinib (gleevec, glivec), gefitinib (iressa), erlotinib (tarceva), rapamicina, actinomicina D, sunitinib (sutent), dasatinib (sprycel), nilotinib (tasigna), lapatinib (tykerb, tyverb), vatalanib.

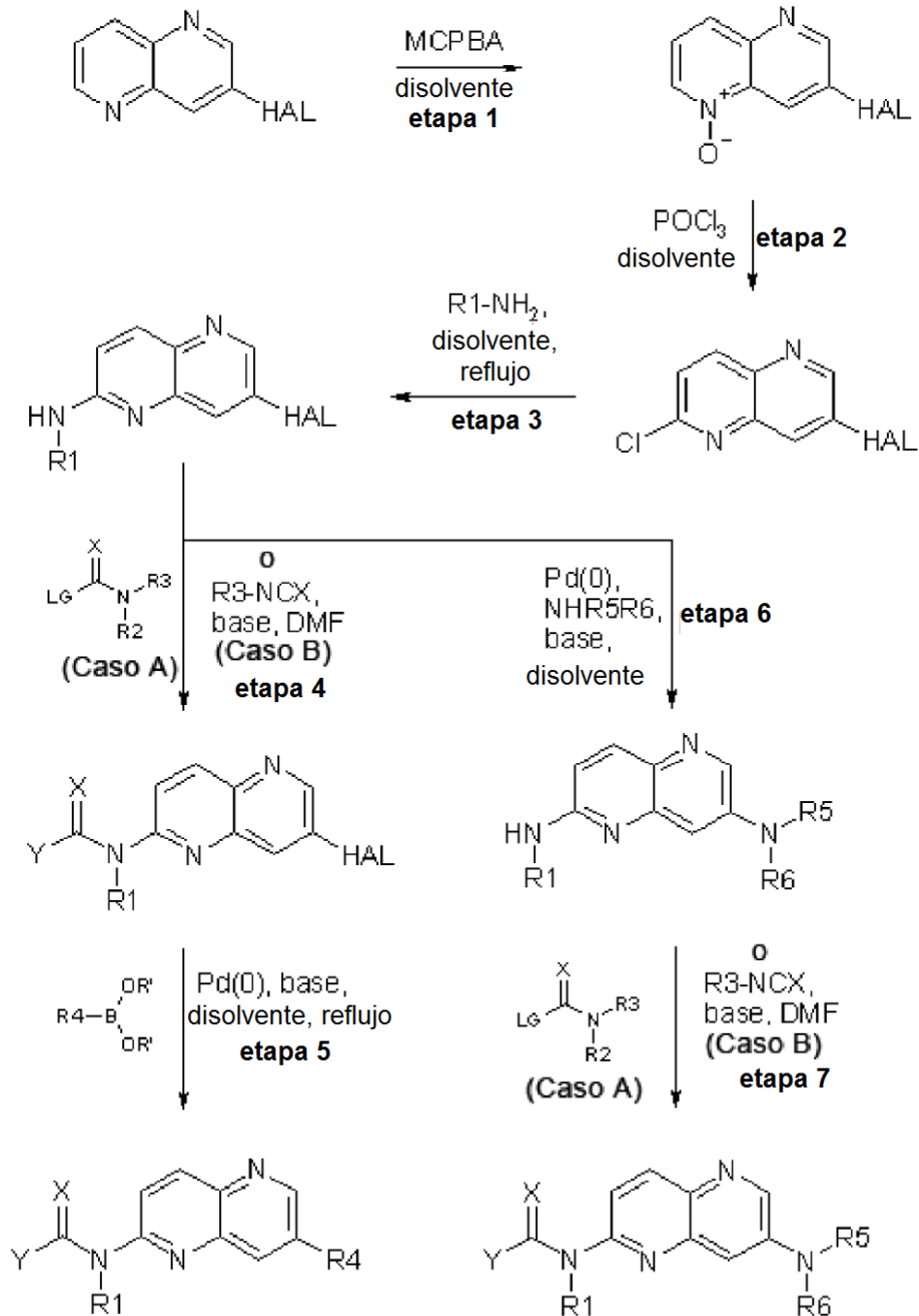
Aquí se da preferencia particular a medicamentos que comprenden al menos un compuesto del siguiente grupo de naftiridinas:

- 1-Etil-3-[7-(4-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (1)
- 1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-etil-urea (2)
- 1-*terc*-Butil-3-[7-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (3)
- 1-*terc*-Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (4)
- 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-fenil-urea (5)
- 1-Etil-3-[7-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-[1,5]naftiridin-2-il]-tiourea (6)
- 1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea (7)
- 1-*terc*-Butil-3-[7-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (8)
- 1-Etil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (9)
- 1-Etil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (10)
- 1-*terc*-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (11)
- 1-*terc*-Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (12)
- 1-*terc*-Butil-3-[7-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (13)
- 1-Ciclopropil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (14)
- 1-[7-(3,5-Dicloro-4-hidroxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea (15)
- 1-Etil-3-[7-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (16)
- 1-Ciclobutil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (17)
- 1-Ciclopropil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (18)
- 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-propil-urea (19)
- 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (20)
- 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-(4-fenil-butil)-urea (21)
- 1-Ciclohexil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (22)
- 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-fenil-urea (23)
- 1-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (24)
- 1-Hexil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (25)
- 1-*terc*-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (26)
- 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-fenil-urea (27)
- 1-Bencil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (28)
- 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-(4-fenil-butil)-urea (29)
- 1-Isopropil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (30)
- 1-Bencil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (31)
- 1-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (32)
- 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-fenil-urea (33)
- 1-Ciclopentil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (34)
- 1-Ciclopropil-3-[7-(1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (35)
- 1-Ciclopropil-3-(7-tiofen-3-il)-[1,5]naftiridin-4-il)-urea (36)
- 1-Ciclopropil-3-[7-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (37)
- 1-Ciclopropil-3-[7-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (38)
- 1-Ciclopropil-3-(7-fenil-[1,5]naftiridin-4-il)-urea (39)
- 1-Ciclopropil-3-[7-(1H-indol-5-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (40)

Estos compuestos pueden encontrarse como la base libre o como sales de ácidos aceptables fisiológicamente.

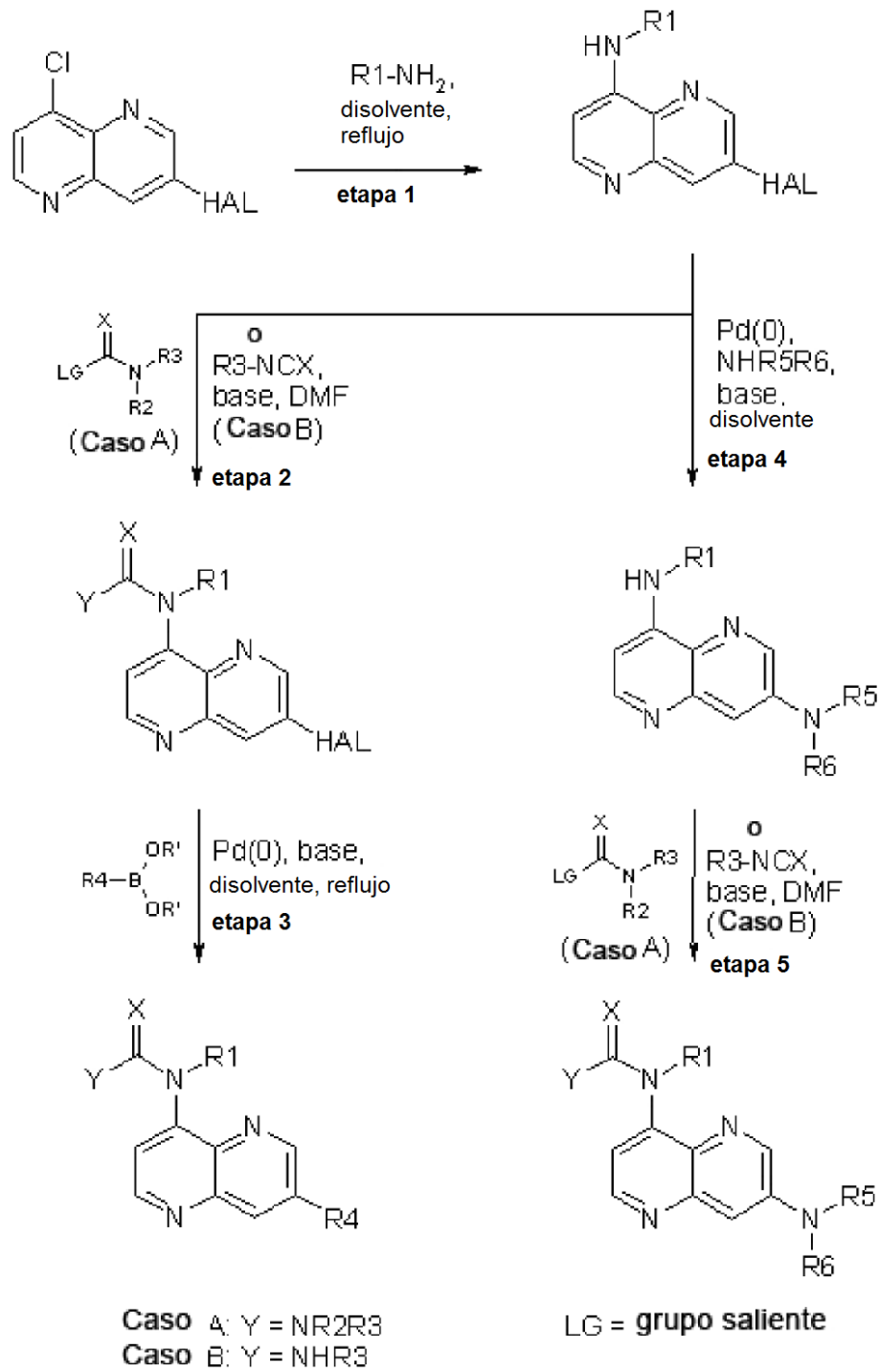
Síntesis química

5 Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse de acuerdo a los Esquemas 1-4 a continuación:

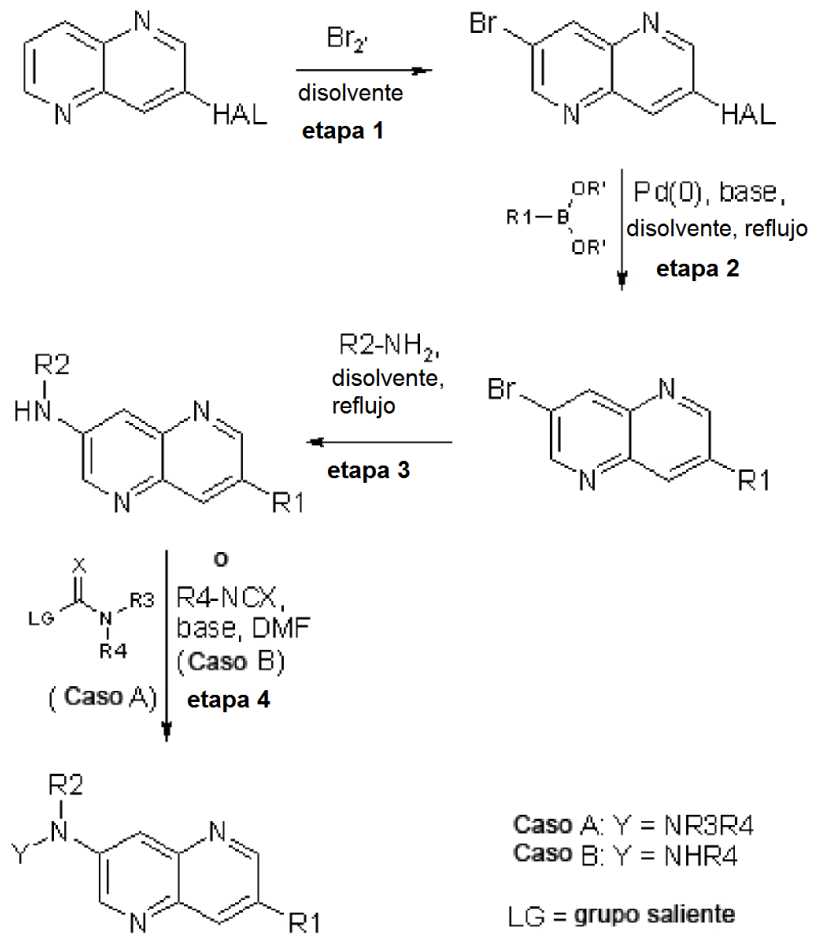


**Esquema 1**

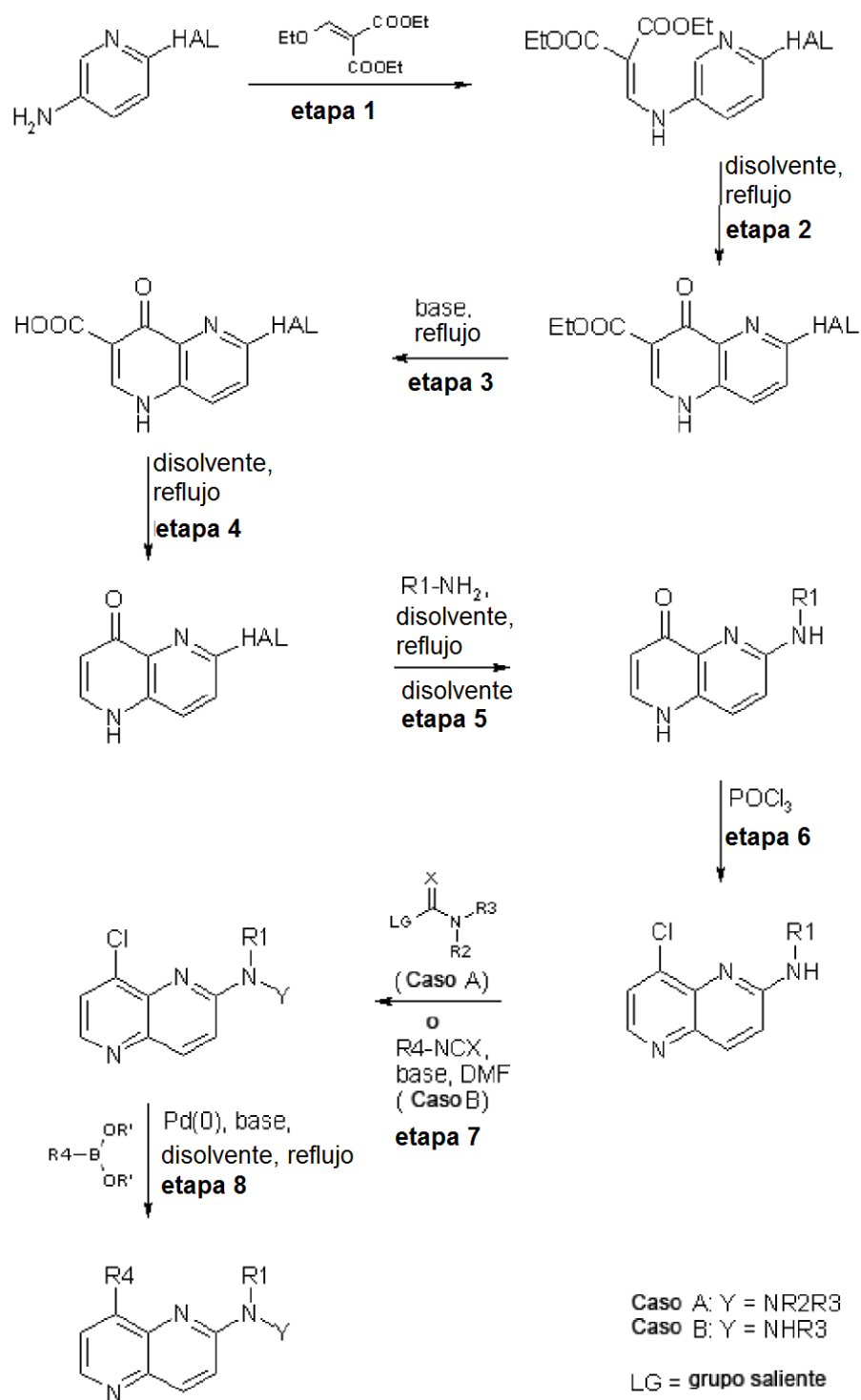
LG = grupo saliente



Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4

Los materiales de partida o bien pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos conocidos por sí mismos.

5

De ser apropiado su uso, todos los solventes y auxiliares que se van a usar, y los parámetros de la reacción, como por ejemplo la temperatura y la duración de la reacción, son conocidos por las personas expertas en la materia en virtud de su conocimiento.

10

Los siguientes compuestos, que surgen de la especificación del respectivo nombre químico del resumen que se da en lo sucesivo en el presente documento, se sintetizaron de acuerdo con los Esquemas de Síntesis 1-4. La caracterización analítica de los compuestos de acuerdo con la invención se llevó a cabo basándose en sus puntos de fusión y/o por espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$  a 300 K y/o espectroscopía de masas.

Los productos químicos y solventes que se usaron se obtuvieron comercialmente de proveedores convencionales (Acros, Aldrich, Alfa Aesar, Apollo, Fluka, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc.) o se sintetizaron.

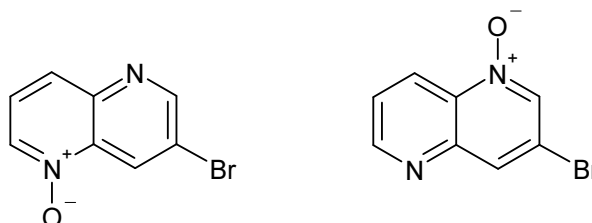
### Ejemplos

La invención se explicará con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos sin ser restringida a eso.

Los nombres químicos de las sustancias se generaron usando el programa informático AutoNom 2000 (ISIS <sup>TM</sup>/Draw 2.5 SP1; MDL).

Ejemplo 1 (reacción de acuerdo con el Esquema 1, etapa 1):

#### **Ejemplo 1.1.1 y Ejemplo 1.1.2: 5-óxido de 3-Bromo-[1,5]naftiridina y 1-óxido de 3-bromo-1,5-naftiridina**



Se introdujeron 4,43 g (21,2 mmol, 1 equiv.) de 3-bromo-1,5-naftiridina (W. Czuba, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 1963, 82, 988-996) en 165 ml de cloruro de metileno. Después se añadieron 5,23 g (21,2 mmol, 1 equiv.) de ácido meta-cloroperbenzoico por porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se lavó con solución acuosa 1 M de NaOH y agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno y después cloruro de metileno /etanol : 98/2 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 3,08 g de 5-óxido de 3-bromo-1,5-naftiridina (polvo amarillo pálido) con 64 % de rendimiento y 1,00 g de 1-óxido de 3-bromo-1,5-naftiridina (polvo amarillo) con 21 % de rendimiento.

#### **5-óxido de 3-Bromo-[1,5]naftiridina**

Rendimiento: 3,08 g (64 % de teórico).

p.f.: 148-149 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,21 (d, 1H); 9,10 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H) ppm.

EM: m/z 226 (M+H<sup>+</sup>).

#### **1-óxido de 3-Bromo-[1,5]naftiridina**

Rendimiento: 1,00 g (21 % de teórico).

p.f.: 153-154 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,12 (d, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,86 (d, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,94 (dd, 1H) ppm.

EM: m/z 226 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 2 (reacción de acuerdo a Esquema 1, etapa 2):

**Ejemplo 2.1.1 y Ejemplo 2.1.2: 7-Bromo-2-cloro-[1,5]naftiridina y 7-Bromo-4-cloro-[1,5]naftiridina**



5  
10 Se introdujeron 7,97 g (35,4 mmol, 1 equiv.) de 3-bromo-1,5-naftiridin-5-óxido y 9,9 ml (106,2 mmol, 3 equiv.) de oxiclورو de fósforo en 600 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. Cloruro de metileno se evaporó en parte (3/4). Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH cuidadosamente a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 1,97 g de 7-bromo-2-cloro-1,5-naftiridina (polvo blanco) con 22 % de rendimiento y 4,16 g de 7-bromo-4-cloro-1,5-naftiridina (polvo blanco) con 48 % de rendimiento.

15 **7-Bromo-2-cloro-[1,5]naftiridina**

Rendimiento: 1,97 g (22 % de teórico).

p.f.: 168-169 °C.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,15 (d, 1H); 8,79 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 7,93 (d, 1H) ppm.

EM: m/z 245 (M+H<sup>+</sup>).

25 **7-Bromo-4-cloro-[1,5]naftiridina**

Rendimiento: 4,16 g (48 % de teórico).

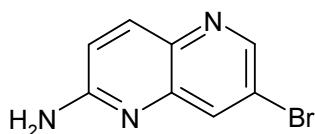
p.f.: 162-163 °C.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,22 (d, 1H); 8,99 (d, 1H); 8,88 (d, 1H); 8,11 (d, 1H) ppm.

EM: m/z 245 (M+H<sup>+</sup>).

35 Ejemplo 3 (reacción de acuerdo a Esquema 1, etapa 3):

**Ejemplo 3.1: 7-Bromo-[1,5]naftiridin-2-ilamina**



40 En un reactor sellado, se introdujeron 500 mg (1,23 mmol, 1 equiv.) de 7-bromo-2-cloro-1,5-naftiridina y 7 ml (41,6 mmol, 33 equiv.) de solución acuosa 20 % de amoníaco en 7 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 160 °C durante 24 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno y después cloruro de metileno /etanol : 98/2 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 220 mg de polvo blanco con 80 % de rendimiento.

Rendimiento: 220 mg (80 % de teórico).

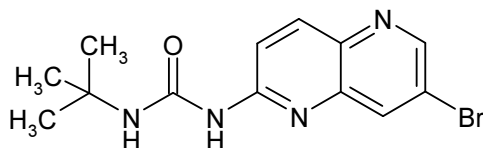
50 p.f.: 168-169 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,57 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 6,98 (s, 2H) ppm.

55 EM: m/z 225 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 4 (reacción de acuerdo a Esquema 1, etapa 4):

**Ejemplo 4.1: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-*terc*-butil-urea**



5

En un reactor sellado, se introdujeron 300 mg (1,34 mmol, 1 equiv.) de 7-bromo-[1,5]naftiridin-2-ilamina y 305  $\mu$ l (2,68 mmol, 2 equiv.) de isocianato de *terc*-butilo en 6 ml de piridina. La mezcla se agitó a 140 °C durante 24 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 96/4 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 398 mg de polvo blanco con 92 % de rendimiento.

10

Rendimiento: 398 mg (92 % de teórico).

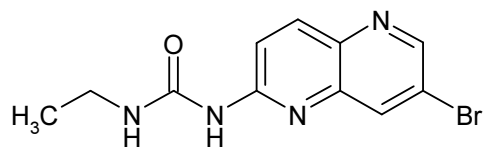
15 p.f.: > 300 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,83 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,86 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 1,44 (s, 9H) ppm.

20 EM: m/z 323 (M+H $^+$ ); 325 ((M+2)+H $^+$ ).

Los intermediarios a continuación se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 4,1: (1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-*terc*-butil-urea).

25 **Ejemplo 4.2: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-etil-urea**



30

Rendimiento: 102 mg (77 % de teórico).

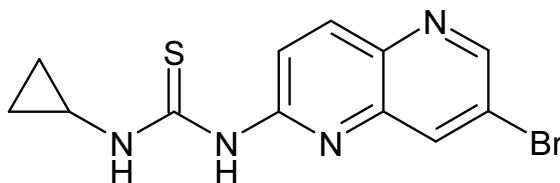
p.f.: 225-226 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,99 (s, 1H); 9,12 (sl, 1H); 8,85 (d, 1H); 8,67 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 3,37-3,28 (m, 2H); 1,21 (t, 3H) ppm.

35

EM: m/z 295 (M+H $^+$ ); 297 ((M+2)+H $^+$ ).

**Ejemplo 4.3: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-ciclopropil-tiourea**



40

Rendimiento: 109 mg (58 % de teórico).

p.f.: 233-234 °C.

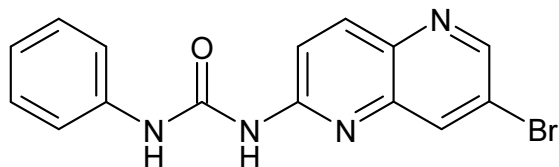
45

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 11,90 (d, 1H); 11,19 (s, 1H); 8,90 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 3,30-3,24 (m, 1H); 0,92-0,88 (m, 4H) ppm.

50

EM: m/z 324 (M+H $^+$ ).



**Ejemplo 4.4: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-fenil-urea**

5 Rendimiento: 130 mg (71 % de teórico)

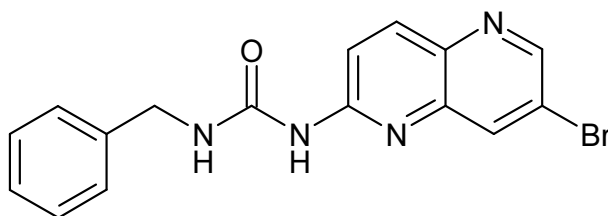
p.f.: 324-325 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 11,45 (s, 1H); 10,36 (s, 1H); 8,92 (d, 1H); 8,82 (d, 1H); 8,39 (d, 1H); 7,79-7,72 (m, 3H); 7,40 (t, 2H); 7,15-7,11 (m, 1H) ppm.

EM: m/z 341 (M+H<sup>+</sup>); 345 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 4.5: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-bencil-urea**

15

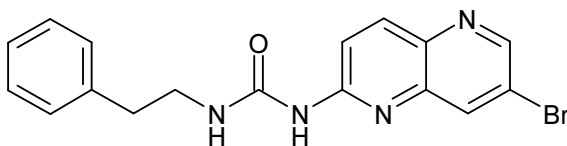


Rendimiento: 144 mg (90 % de teórico)

20 p.f.: 250-252 °C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,13 (s, 1H); 9,63 (sl, 1H); 8,86 (d, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,33 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,36-7,28 (m, 5H); 4,54 (d, 2H).

25 EM: m/z 357 (M+H<sup>+</sup>); 359 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 4.6: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-fenetil-urea**

30

En una atmósfera de argón, se introdujeron 201 mg (897 μmol, 1 equiv.) de 7-bromo-[1,5]naftiridin-2-ilamina y 294 mg (993 μmol, 1,1 equiv.) de trifosgeno en 10 ml de piridina a 0 °C. La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadieron 238 μl (1,89 mmol, 2,1 equiv.) de 2-feniletilamina. La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 96/4 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 80 mg de polvo amarillo con 24 % de rendimiento.

35

Rendimiento: 80 mg (24 % de teórico).

40

p.f.: 245-246 °C.

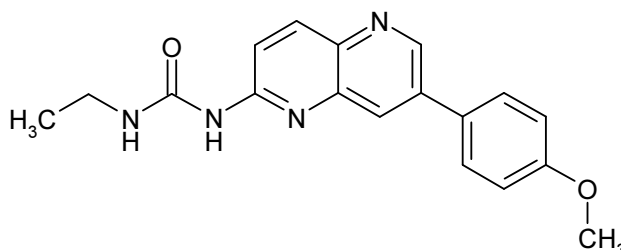
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,03 (s, 1H); 9,25 (t, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,36-7,24 (m, 5H); 3,58 (q, 2H); 2,88 (t, 2H) ppm.

45

EM: m/z 371 (M+H<sup>+</sup>); 373 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 5 (reacción de acuerdo a Esquema 1, etapa 5):

**Ejemplo 5.1: 1-Etil-3-[7-(4-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (1)**



5

En atmósfera de argón, se introdujeron 100 mg (338  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv.) de 1-(7-bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-etil-urea, 103 mg (676  $\mu\text{mol}$ , 2 equiv.) de ácido 4-metoxifenilborónico, 72 mg (676  $\mu\text{mol}$ , 2 equiv.) de carbonato de sodio y 29 mg (25  $\mu\text{mol}$ , 0,07 equiv.) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio en 10 ml de una mezcla de dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (8/2). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente, se hidrolizó y se filtró sobre Celite. El material filtrado se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 99/1 y después cloruro de metileno/etanol: 97/3 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 56 mg de polvo anaranjado con 51 % de rendimiento.

10

15

Rendimiento: 56 mg (51 % de teórico).

p.f.: 264-265 °C.

20

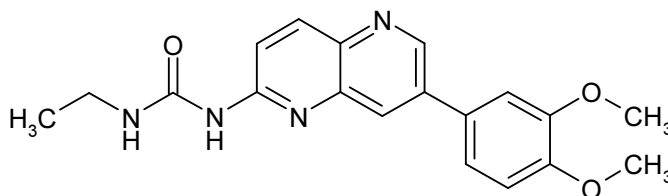
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,89 (s, 1H); 9,33 (s a, 1H); 9,12 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 7,92 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 3,87 (s, 1H); 3,33 (q, 2H); 1,23 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 323 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 5.1: 1-Etil-3-[7-(4-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (1).

**Ejemplo 5.2: 1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-etil-urea (2)**



30

Rendimiento: 58 mg (49 % de teórico).

p.f.: 218-219 °C.

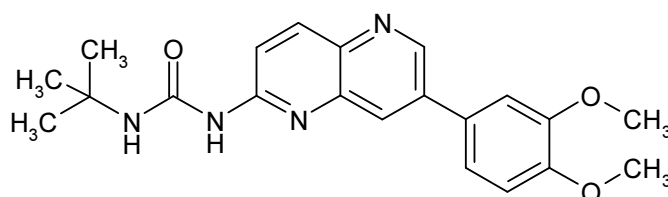
35

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,88 (s, 1H); 9,30 (t, 1H); 9,16 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 7,57-7,45 (m, 3H); 7,16 (d, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,29-3,16 (m, 2H); 1,23 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 353 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

40

**Ejemplo 5.3: 1-terc-Butil-3-[7-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (3)**



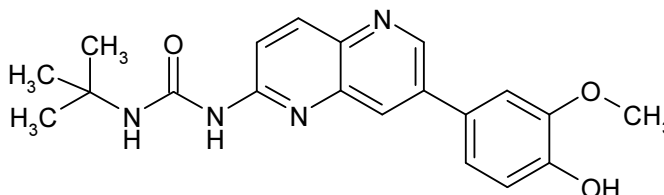
Rendimiento: 42 mg (35 % de teórico).

p.f.: 279-280 °C.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,71 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 9,13 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,19 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,49-7,44 (m, 2H); 7,16 (d, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 1,46 (t, 9H) ppm.

EM: m/z 381 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 5.4: 1-*terc*-Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (4)**



15 En atmósfera de argón, se introdujeron 100 mg (309 μmol, 1 equiv.) de 1-(7-bromo-[1,5]naftiridin-2-il)-3-*terc*-butil-urea, 230 mg (927 μmol, 3 equiv.) de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, 196 mg (1,854 mmol, 6 equiv.) de carbonato de sodio y 50 mg (43 μmol, 0,14 equiv.) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio en 11 ml de una mezcla de dimetilformamida/H<sub>2</sub>O (10/1). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se ajustó a pH 7 añadiendo solución acuosa de HCl 1M. El material filtrado se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 98/2 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 62 mg de polvo amarillo con 53 % de rendimiento.

Rendimiento: 62 mg (53 % de teórico).

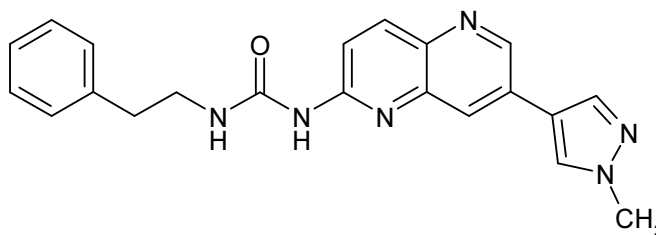
25 p.f.: 286-287 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,69 (s, 1H); 9,42 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,34 (dd, 1H); 6,98 (d, 1H); 3,94 (s, 3H); 1,46 (t, 9H) ppm.

30 EM: m/z 367 (M+H<sup>+</sup>).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 5.4: 1-*terc*-Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (4)

35 **Ejemplo 5.5: 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-fenil-urea (5)**

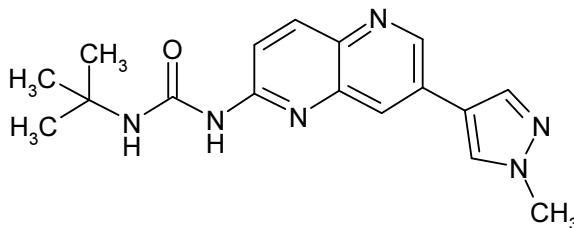


Rendimiento: 50 mg (71 % de teórico).

40 p.f.: 237-238 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,92 (s, 1H); 9,39 (s a, 1H); 9,07 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,39-7,22 (m, 5H); 3,98 (s, 3H); 3,62 (q, 2H); 2,94 (t, 2H) ppm.

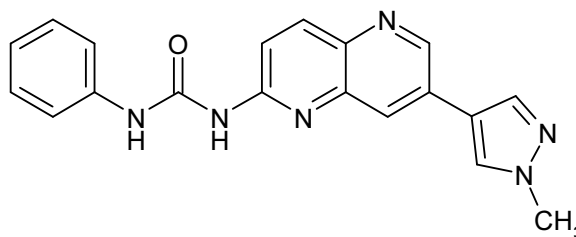
45 EM: m/z 373 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 5.6: 1-terc-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (26)**

5 Rendimiento: 40 mg (37 % de teórico)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 9,62 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,46 (d, 1H); 3,92 (s, 3H); 1,43 (s, 9H) ppm.

10 EM: m/z 325 (M+H<sup>+</sup>).

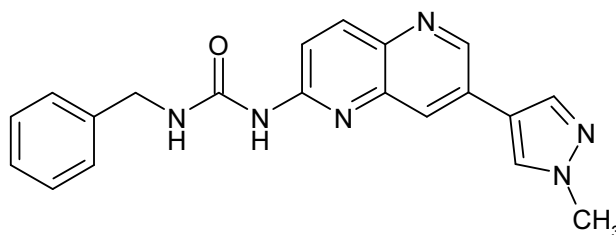
**Ejemplo 5.7: 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-fenil-urea (27)**

15 Rendimiento: 25 mg (78 % de teórico)

p.f.: 270-271 °C.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 11,73 (s, 1H); 10,23 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,34-8,29 (m, 2H); 7,78 (d, 2H); 7,58 (d, 1H); 7,42 (t, 2H); 7,14-7,10 (m, 1H); 3,98 (s, 3H) ppm.

EM: m/z 345 (M+H<sup>+</sup>).

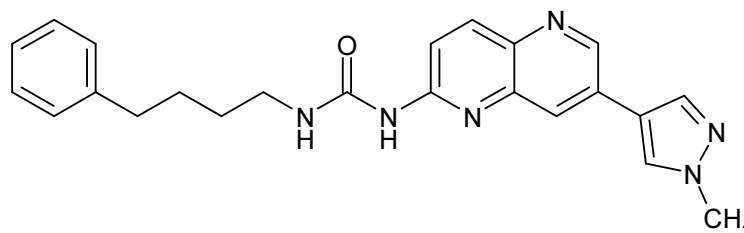
**Ejemplo 5.8: 1-Bencil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea (28)**

30 Rendimiento: 40 mg (60 % de teórico)

p.f.: 257-258 °C.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,00 (s, 1H); 9,75 (m, 1H); 9,10 (d, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,44-7,28 (m, 5H); 4,57 (d, 2H); 3,95 (s, 3H) ppm.

EM: m/z 359 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 5.9: 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-(4-fenil-butil)-urea (29)**

5 Rendimiento: 32 mg (43 % de teórico)

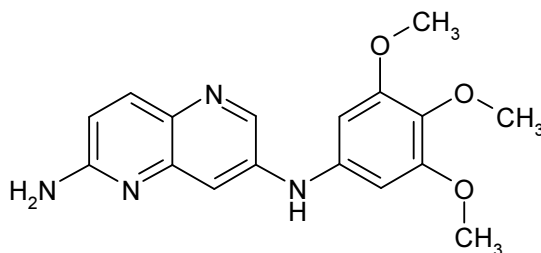
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 9,80 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,19 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,25-7,19 (m, 4H); 7,13 (t, 1H); 3,92 (s, 3H) 3,33 (t, 2H); 2,65 (t, 2H); 1,72-1,56 (dm, 4H); ppm.

10

EM: m/z 401 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 6 (reacción de acuerdo a Esquema 1, etapa 6):

15 **Ejemplo 6.1: N<sup>7</sup>-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2,7-diamina**



20 En atmósfera de argón, se introdujeron 200 mg (892 μmol, 1 equiv.) de 7-bromo-1,5-naftiridin-2-ilamina, 196,3 mg (1,07 mmol, 1,2 equiv.) de 3,4,5-trimetoxianilina, 2 mg (2,3 μmol, 0,0025 equiv.) tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 4 mg (6,7 μmol, 0,0075 equiv.) 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y 120 mg (1,24 mmol, 1,4 equiv.) de *tert*-butóxido de sodio en 6 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 96/4 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 50 mg de polvo amarillo con 17 % de rendimiento.

25

Rendimiento: 50 mg (17 % de teórico).

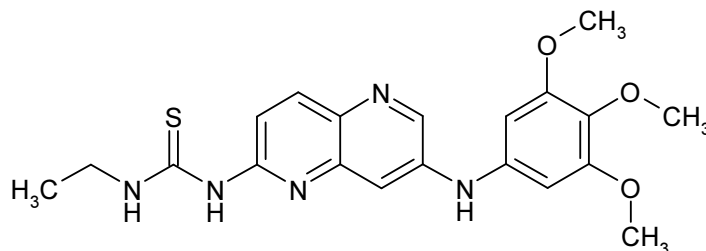
30 p.f.: 192-194 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 8,58 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,56 (s, 2H); 6,52 (s, 2H); 3,79 (s, 6H); 3,67 (s, 3H) ppm.

35 EM: m/z 327 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 7 (reacción de acuerdo a Esquema 1, etapa 7):

40 **Ejemplo 7.1: 1-Etil-3-[7-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-[1,5]naftiridin-2-il]-tiourea (6)**



En un reactor sellado, se introdujeron 88 mg (269  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv.) de N<sup>7</sup>-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2,7-diamina y 48  $\mu\text{l}$  (538  $\mu\text{mol}$ , 2 equiv.) de isotiocianato de etilo en 3 ml de piridina. La mezcla se agitó a 140 °C durante 24 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno /etanol: 96/4 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 56 mg de polvo amarillo con 51 % de rendimiento.

Rendimiento: 56 mg (51 % de teórico).

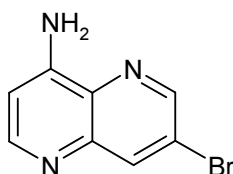
p.f.: 237-238 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 12,21 (t, 1H); 10,84 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 6,61 (s, 2H); 3,82 (s, 6H); 3,72-3,67 (m, 5H); 1,28 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 414 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 8 (reacción de acuerdo a Esquema 2, etapa 1):

#### Ejemplo 8: 7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-ilamina



En un reactor sellado, se introdujeron 500 mg (2,04 mmol, 1 equiv.) de 7-bromo-4-cloro-1,5-naftiridina (G. B. Barlin et al. *Aust. J. Chem.* 1985, 38, 459-465) y 12 ml (71,3 mmol, 35 equiv.) de solución acuosa 20 % de amoníaco en 12 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 160 °C durante 24 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno y después cloruro de metileno /etanol: 98/2 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 350 mg de polvo blanco con 76 % de rendimiento.

Rendimiento: 350 mg (76 % de teórico).

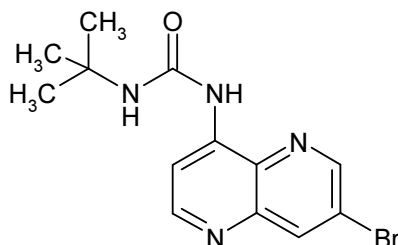
p.f.: 168-169 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8,82 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 7,08 (s, 2H); 6,79 (d, 1H) ppm.

EM: m/z 225 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 9 (reacción de acuerdo a Esquema 2, etapa 2):

#### Ejemplo 9.1: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-terc-butil-urea



En un reactor sellado, se introdujeron 500 mg (2,23 mmol, 1 equiv.) de 7-bromo-1,5-naftiridin-4-ilamina y 508  $\mu\text{l}$  (4,46 mmol, 2 equiv.) de isocianato de *terc*-butilo en 5 ml de piridina. La mezcla se agitó a 140 °C durante 24 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 99/1 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 540 mg de polvo blanco con 75 % de rendimiento.

Rendimiento: 540 mg (75 % de teórico).

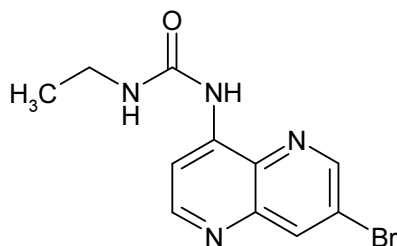
p.f.: 192-193 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,65 (s, 1H); 8,98 (d, 1H); 8,74 (d, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 1,36 (s, 9H) ppm.

EM: m/z 323 (M+H<sup>+</sup>); 325 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 9.1: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-*terc*-butil-urea.

**Ejemplo 9.2: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-etil-urea**



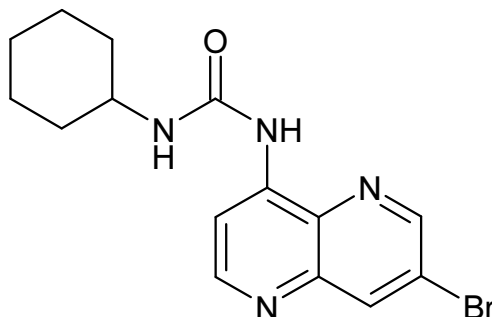
Rendimiento: 95 mg (84 % de teórico).

p.f.: 222-223 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,69 (s, 1H); 9,01 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 7,67 (t, 1H); 3,25-3,14 (m, 2H); 1,13 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 295 (M+H<sup>+</sup>); 297 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.3: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-ciclohexil-urea**

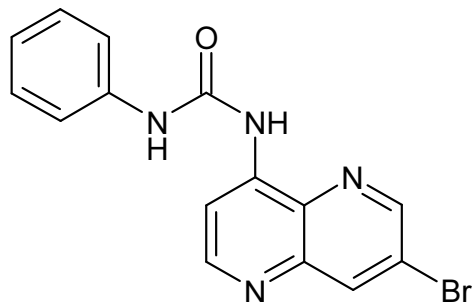


Rendimiento: 129 mg (55 % de teórico).

p.f.: 179-180 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,69 (s, 1H); 9,00 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,67 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 3,59-3,57 (m, 1H); 0,92-1,91 (m, 10H) ppm.

EM: m/z 349 (M+H<sup>+</sup>); 351 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.4: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-fenil-urea**

Rendimiento: 202 mg (66 % de teórico).

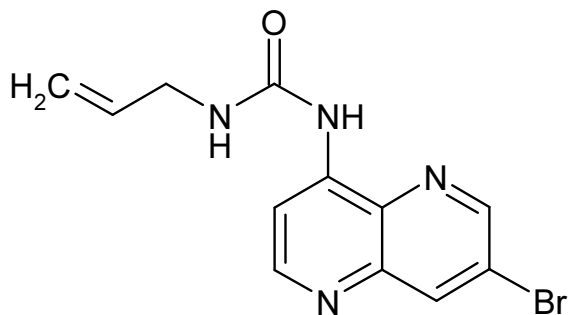
5

p.f.: 195-196 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,08 (s, 1H); 10,04 (s, 1H); 9,08 (d, 1H); 8,86 (d, 1H); 8,74 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,08 (t, 1H) ppm.

10

EM: m/z 343 (M+H<sup>+</sup>); 345 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.5: 1-alil-3-(7-bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-urea**

15

Rendimiento: 140 mg (51 % de teórico).

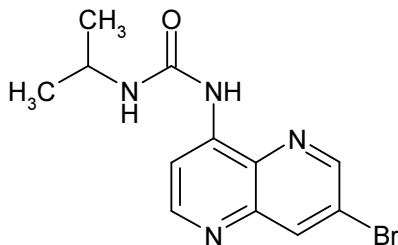
p.f.: 179-180 °C.

20

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,85 (s, 1H); 9,02 (d, 1H); 8,78 (d, 1H); 8,69 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 7,80 (t, 1H); 5,98-5,87 (m, 1H); 5,26 (dc, 1H); 5,15 (dc, 1H); 3,87-3,82 (m, 2H) ppm.

25

EM: m/z 307 (M+H<sup>+</sup>); 309 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.6: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-isopropil-urea**

30

Rendimiento: 150 mg (72 % de teórico)

p.f.: 175-177 °C

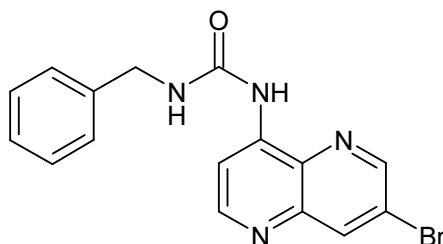
35

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,63 (s, 1H); 9,00 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 3,89-3,82 (m, 1H); 1,17 (d, 6H).



EM: m/z 309 (M+H<sup>+</sup>); 311 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.7: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-bencil-urea**



5

Rendimiento: 232 mg (98 % de teórico)

p.f.: 138-140 °C

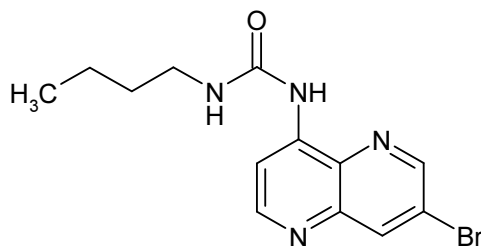
10

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,87 (s, 1H); 9,01 (d, 1H); 8,78 (d, 1H); 8,69 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,16 (t, 1H); 7,39-7,27 (m, 5H); 4,35 (d, 2H).

EM: m/z 357 (M+H<sup>+</sup>); 359 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 9.8: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-butil-urea**



20 Rendimiento: 50 mg (23 % de teórico)

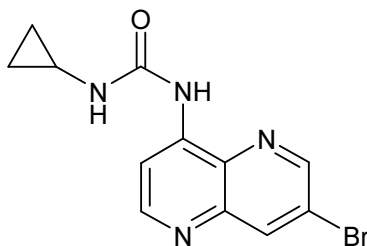
p.f.: 158-160 °C

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,73 (s, 1H); 9,01 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 7,67 (t, 1H); 3,18 (dt, 2H); 1,51-1,36 (m, 4H); 0,95 (t, 3H).

EM: m/z 323 (M+H<sup>+</sup>); 325 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.9: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-ciclopropil-urea**

30



35 En atmósfera de argón, se introdujeron 217 mg (968 μmol, 1 equiv.) de 7-bromo-[1,5]naftiridin-4-ilamina, 5 ml (34,9 mmol, 27 equiv.) de trietilamina y 316 mg (1,07 mmol, 1,1 equiv.) de trifosgeno en 25 ml de cloruro de metileno a 0 °C. La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadieron 148 μl (2,2 mmol, 2,1 equiv.) de ciclopropilamina. La mezcla se agitó a reflujo por 1,5 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 96/4 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 196 mg de polvo marrón con 65 % de rendimiento.

40

Rendimiento: 196 mg (65 % de teórico).

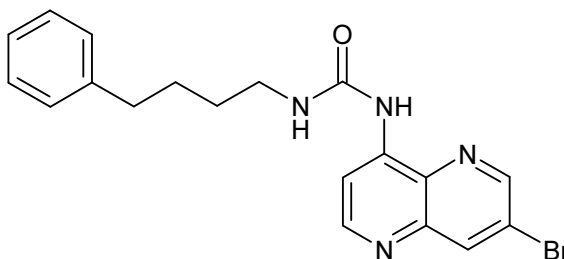
p.f.: 205-206 °C.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,62 (s, 1H); 9,00 (d, 1H); 8,78 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 2,69-2,63 (m, 1H); 0,72 y 0,47 (s a, 4H) ppm.

EM: m/z 307 (M+H<sup>+</sup>); 309 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

10 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 9.6: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-ciclopropil-urea.

**Ejemplo 9.10: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-(4-fenil-butil)-urea**



15

Rendimiento: 161 mg (60 % de teórico).

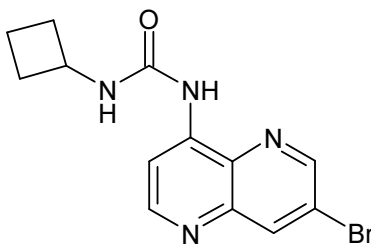
p.f.: 115-116 °C.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,72 (s, 1H); 9,00 (d, 1H); 8,76 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 7,67 (t, 1H); 7,33-7,19 (m, 5H); 3,21 (q, 2H); 2,64 (t, 2H); 1,69-1,61 (m, 2H); 1,55-1,49 (m, 2H) ppm.

EM: m/z 399 (M+H<sup>+</sup>); 401 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 9.11: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-ciclobutil-urea**

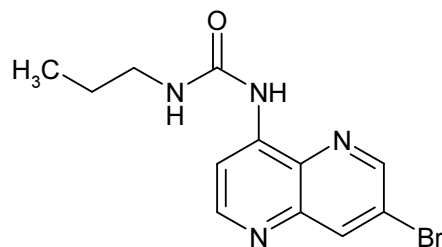


30 Rendimiento: 202 mg (70 % de teórico).

p.f.: 201-202 °C.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,62 (s, 1H); 9,01 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,98 (d, 1H); 4,25-4,16 (m, 1H); 2,32-2,44 y 1,95-1,84 (m, 4H); 1,75-1,64 (m, 2H) ppm.

EM: m/z 321 (M+H<sup>+</sup>); 323 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.12: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-propil-urea**

5 Rendimiento: 151 mg (52 % de teórico).

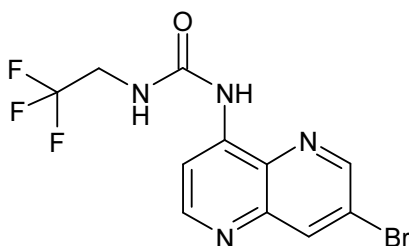
p.f.: 173-174 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,72 (s, 1H); 8,99 (d, 1H); 8,76 (d, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 7,68 (t, 1H); 3,15 (q, 2H); 1,57-1,47 (m, 2H); 0,96 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 309 (M+H<sup>+</sup>); 311 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.13: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea**

15

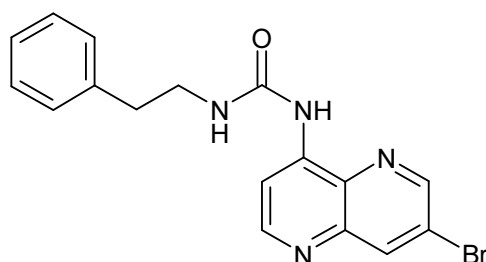


Rendimiento: 102 mg (56 % de teórico).

20 p.f.: 181-182 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,99 (s, 1H); 9,04 (d, 1H); 8,82 (d, 1H); 8,71 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 8,30 (t, 1H); 4,13-4,03 (m, 2H) ppm.

25 EM: m/z 349 (M+H<sup>+</sup>); 351 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.14: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-(2-feniletil)-urea**

30

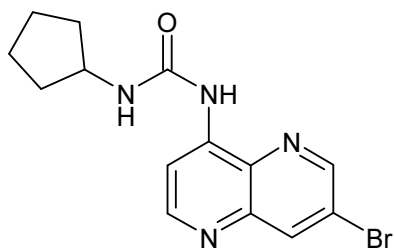
Rendimiento: 119 mg (65 % de teórico)

p.f.: 119-121 °C

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,89 (s, 1H); 9,00 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,67 (d, 1H); 8,45 (d, 1H); 7,85 (t, 1H); 7,35-7,21 (m, 5H); 3,45 (dt, 2H); 2,86 (t, 2H).

EM: m/z 371 (M+H<sup>+</sup>); 373 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

40

**Ejemplo 9.15: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-ciclopentil-urea**

5 Rendimiento: 55 mg (28 % de teórico)

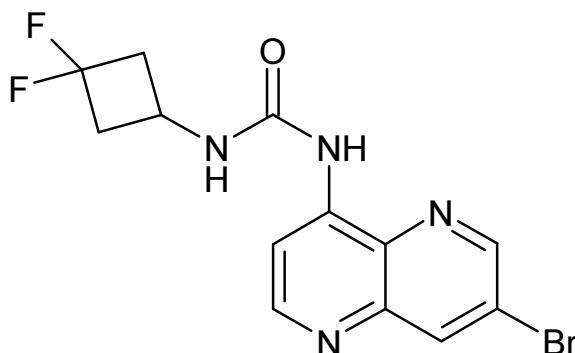
p.f.: 183-185 °C

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,65 (s, 1H); 9,00 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 4,15-4,06 (m, 1H); 1,95-1,24 (m, 8H).

EM: m/z 335 (M+H<sup>+</sup>); 337 ((M+2)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9.16: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-(3,3-difluoro-ciclobutil)-urea**

15



20 Una solución de 424 mg (2,1 mmol, 1 equiv.) de cloroformiato de 4-nitrofenilo en 5 ml acetonitrilo seco se enfrió a -5 °C por medio de una mezcla de hielo/NaCl. A esta solución se añadieron lentamente 300 mg (2,1 mmol, 1 equiv.) de clorhidrato de 3,3-difluorociclobutilamina manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Después se añadió una solución de 0,59 ml (4,2 mmol, 2 equiv.) de trietilamina en 5 ml de acetonitrilo manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 96/4 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 200 mg de polvo blanco con 34 % de rendimiento.

25 Una mezcla de 200 mg (734 μmol, 1 equiv.) de éster 4-nitro-fenílico del ácido N-3,3-difluorociclobutilcarbámico y 82 mg (367 μmol, 0,5 equiv.) de 7-bromo-[1,5]naftiridin-4-ilamina, y 10 μl (7,34 mmol, 0,1 equiv.) de trietilamina en 2 ml de THF seco se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de la reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 96/4 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar 101 mg de polvo blanco con 77 % de rendimiento.

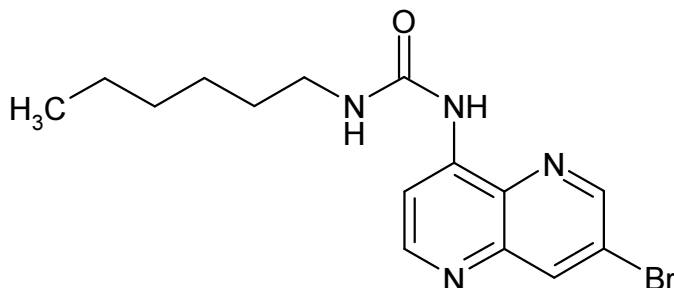
35 Rendimiento: 101 mg (77 % de teórico).

p.f.: 184-185 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,70 (s, 1H); 9,03 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,41 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 4,11 (s a, 1H); 3,09-2,64 (m, 4H) ppm.

40 EM: m/z 358 (M+H<sup>+</sup>)

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 9.11: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-(3,3-difluoro-ciclobutil)-urea.

**Ejemplo 9.17: 1-(7-Bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-hexil-urea**

5 Rendimiento: 157 mg (62 % de teórico).

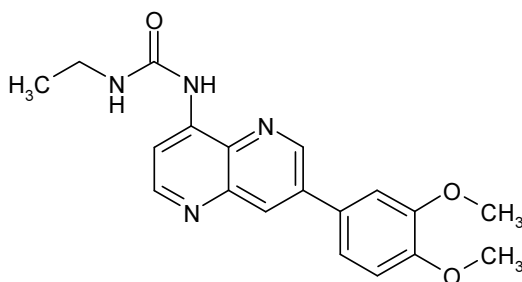
p.f.: 186-187 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,72 (s, 1H); 9,00 (d, 1H); 8,76 (d, 1H); 8,67 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 7,66 (t, 1H); 3,17 (dt, 2H); 1,51-1,47 (m, 2H); 1,42-1,34 (m, 6H); 0,92 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 352 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 10 (reacción de acuerdo a Esquema 2, etapa 3):

15

**Ejemplo 10.1: 1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea (7)**

20 En atmósfera de argón, se introdujeron 100 mg (338 μmol, 1 equiv.) de 1-(7-bromo-[1,5]naftiridin-4-il)-3-etil-urea, 122 mg (676 μmol, 2 equiv.) de ácido 3,4-dimetoxifenilborónico, 108 mg (1,02 mmol, 3 equiv.) de carbonato de sodio y 39 mg (34 μmol, 0,1 equiv.) de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio en 11 ml de una mezcla de dimetilformamida/H<sub>2</sub>O (10/1). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando cloruro de metileno/etanol: 96/4 como eluyente. El disolvente se evaporó hasta secar para dar, después de la trituración en éter diisopropílico, 80 mg de polvo blanco con 67 % de rendimiento.

25

30 Rendimiento: 80 mg (67 % de teórico).

30

p.f.: 215-216 °C.

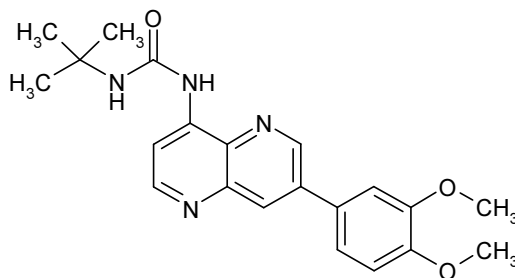
35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,69 (s, 1H); 9,23 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,55-7,50 (m, 2H); 7,17 (d, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,29-3,16 (m, 2H); 1,14 (t, 3H) ppm.

35

EM: m/z 353 (M+H<sup>+</sup>).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 10.1: 1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea (7).

40

**Ejemplo 10.2: 1-terc-Butil-3-[7-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (8)**

5 Rendimiento: 61 mg (52 % de teórico).

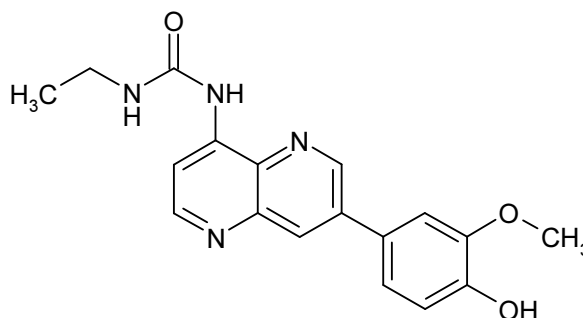
p.f.: 215-216 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,67 (s, 1H); 9,21 (d, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,36 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,55-7,50 (m, 2H); 7,17 (d, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 1,14 (s, 9H) ppm.

EM: m/z 381 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.3: 1-Etil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (9)**

15



Rendimiento: 54 mg (47 % de teórico).

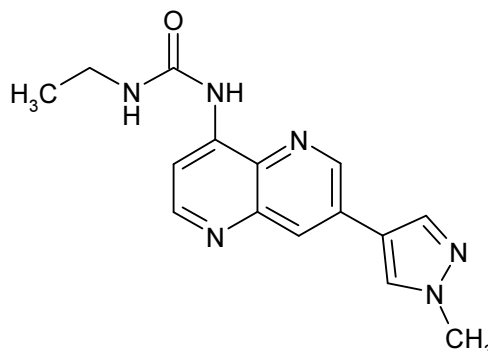
20 p.f.: 202-203 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,88 (s, 1H); 9,49 (s, 1H); 9,26 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 7,77 (t, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,28-3,18 (m, 2H); 1,14 (t, 3H) ppm.

25 EM: m/z 339 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.4: 1-Etil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (10)**

30



Rendimiento: 51 mg (56 % de teórico).

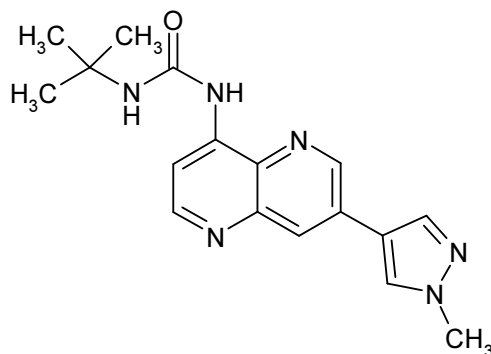
p.f.: 215-216 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,64 (s, 1H); 9,18 (d, 1H); 8,71 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,68 (t, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,23-3,19 (m, 2H); 1,14 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 297 (M+H $^+$ ).

5

**Ejemplo 10.5: 1-terc-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (11)**



10 Rendimiento: 52 mg (52 % de teórico).

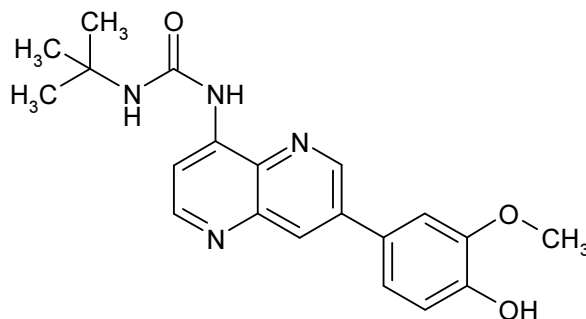
p.f.: 215-216 °C.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,61 (s, 1H); 9,16 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 3,96 (s, 3H); 1,37 (s, 9H) ppm.

EM: m/z 325 (M+H $^+$ ).

20

**Ejemplo 10.6: 1-terc-Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (12)**

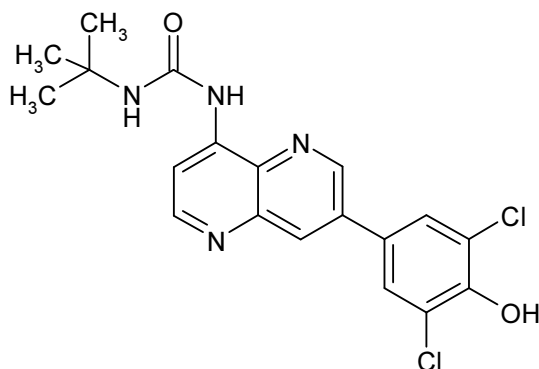


Rendimiento: 100 mg (62 % de teórico).

25 p.f.: 158-159 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9,66 (s, 1H); 9,41 (s, 1H); 9,19 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,99 (d, 1H); 3,95 (s, 3H); 1,14 (s, 9H) ppm.

30 EM: m/z 367 (M+H $^+$ ).

**Ejemplo 10.7: 1-terc-Butil-3-[7-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (13)**

5 Rendimiento: 52 mg (41 % de teórico).

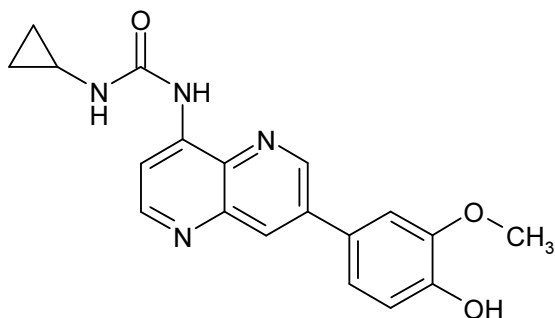
p.f.: > 300 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,57 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 9,21 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,60 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,06 (s, 2H); 7,65 (s, 1H); 1,38 (t, 9H) ppm.

EM: m/z 405 (M+H<sup>+</sup>) ; 407 ((M+2)+H<sup>+</sup>) ; 409 ((M+4)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.8: 1-Ciclopropil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (14)**

15



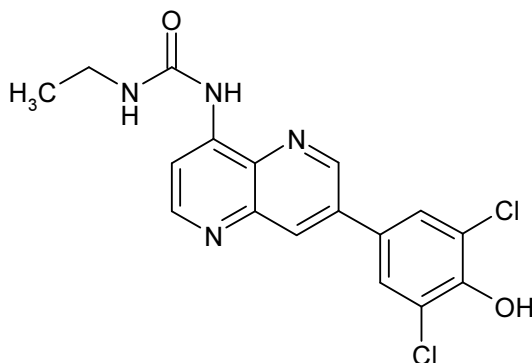
Rendimiento: 20 mg (17 % de teórico).

20 p.f.: 235-236 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,63 (s, 1H); 9,42 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 8,78 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,34 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,41 (d, 1H); 6,98 (d, 1H); 3,95 (s, 3H); 2,72-2,64 (m, 1H); 0,74 y 0,50 (s a, 4H) ppm.

EM: m/z 351 (M+H<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 10.9: 1-[7-(3,5-Dicloro-4-hidroxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea (15)**

30 Rendimiento: 23 mg (20 % de teórico).

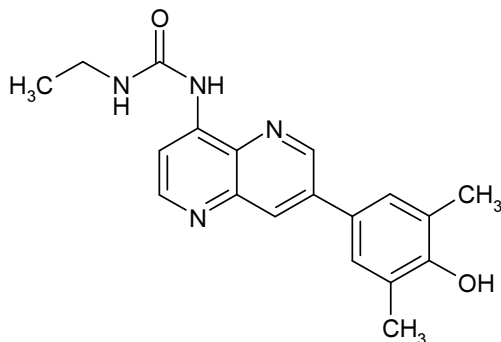


p.f.: > 300 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,59 (s, 1H); 9,69 (s, 1H); 9,23 (d, 1H); 8,78 (d, 1H); 8,61 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,05 (s, 2H); 7,73 (t, 1H); 3,25-3,17 (m, 2H); 1,14 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 377 (M+H<sup>+</sup>) ; 379 ((M+2)+H<sup>+</sup>) ; 381 ((M+4)+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.10: 1-Etil-3-[7-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (16)**



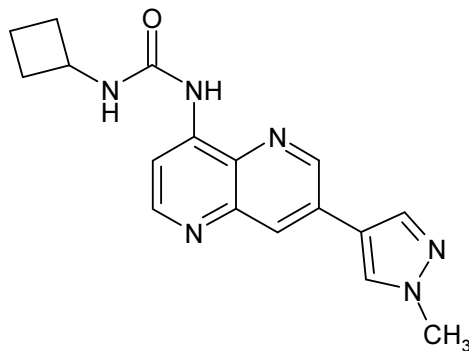
Rendimiento: 60 mg (52 % de teórico).

p.f.: 213-214 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,69 (s, 1H); 9,19 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,36 (d, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,56 (s, 2H); 3,23-3,19 (m, 2H); 2,32 (s, 6H); 1,14 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 337 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.11: 1-Ciclobutil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (17)**

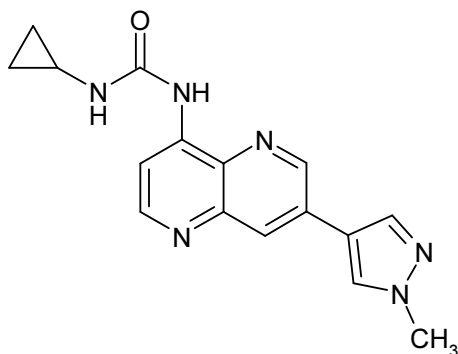


Rendimiento: 53 mg (53 % de teórico).

p.f.: 215-216 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,57 (s, 1H); 9,19 (d, 1H); 8,71 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 4,26-4,18 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 2,33-2,24 y 1,95-1,86 (m, 4H); 1,75-1,64 (m, 2H) ppm.

EM: m/z 323 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.12: 1-Ciclopropil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (18)**

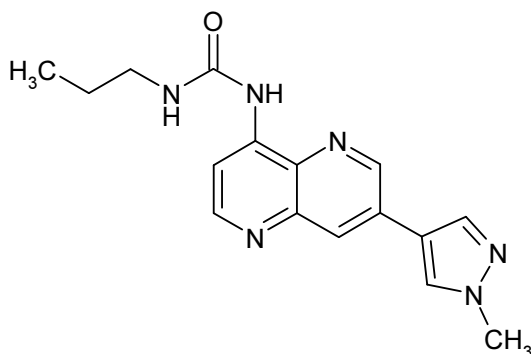
5 Rendimiento: 53 mg (58 % de teórico).

p.f.: 223-224 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,59 (s, 1H); 9,18 (d, 1H); 8,74 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,83 (s a, 1H); 3,96 (s, 3H); 2,71-2,64 (m, 1H); 0,73 y 0,49 (s a, 4H) ppm.

EM: m/z 309 (M+H<sup>+</sup>).

15 **Ejemplo 10.13: 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-propil-urea (19)**

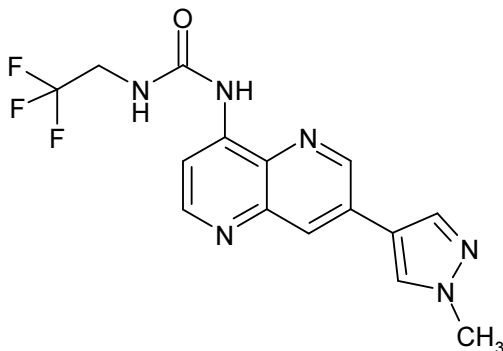


Rendimiento: 72 mg (70 % de teórico).

20 p.f.: 216-217 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,68 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,07 (s a, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,15 (q, 2H); 1,56-1,49 (m, 2H); 0,96 (t, 3H) ppm.

25 EM: m/z 311 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.14: 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (20)**

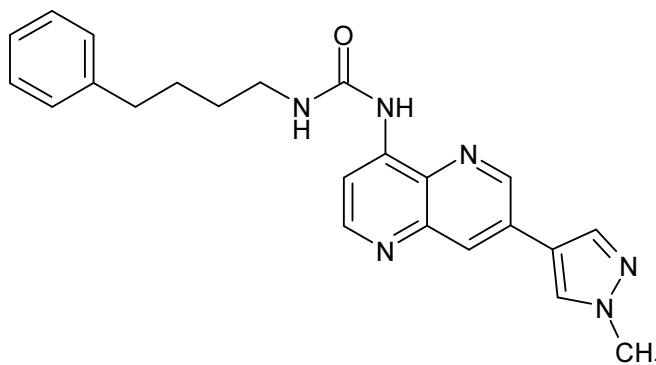
Rendimiento: 71 mg (63 % de teórico).

p.f.: > 300 °C.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,95 (s, 1H); 9,22 (d, 1H); 8,76 (d, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,33 (t, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,27 (s, 1H); 4,13-4,02 (m, 2H); 3,96 (s, 3H) ppm.

EM: m/z 351 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 10.15: 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-(4-fenil-butil)-urea (21)**



Rendimiento: 70 mg (60 % de teórico).

15

p.f.: 185-186 °C.

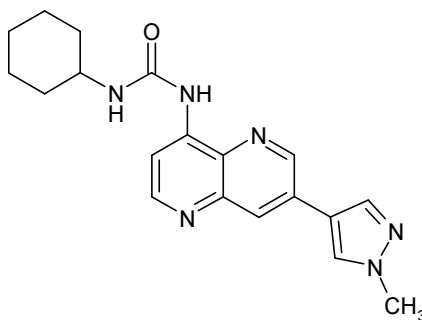
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,66 (s, 1H); 9,18 (d, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,34-7,19 (m, 5H); 3,96 (s, 3H); 3,22 (q, 2H); 2,65 (t, 2H); 1,72-1,64 (m, 2H); 1,56-1,49 (m, 2H) ppm.

20

EM: m/z 401 (M+H<sup>+</sup>).

25 **Ejemplo 10.16: 1-Ciclohexil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (22)**

25



Rendimiento: 30 mg (30 % de teórico).

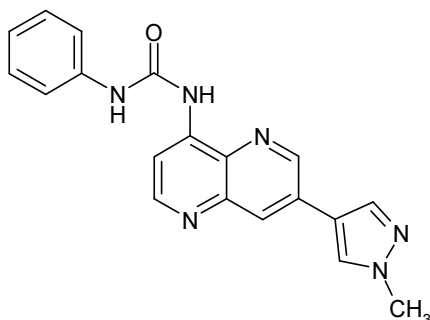
30

p.f.: 200-201 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,64 (s, 1H); 9,18 (d, 1H); 8,71 (d, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,69 (d, 1H); 3,60-3,58 (m, 1H); 1,21-1,94 (m, 10H); 3,97 (s, 3H) ppm.

35

EM: m/z 351 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.17: 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-fenil-urea (23)**

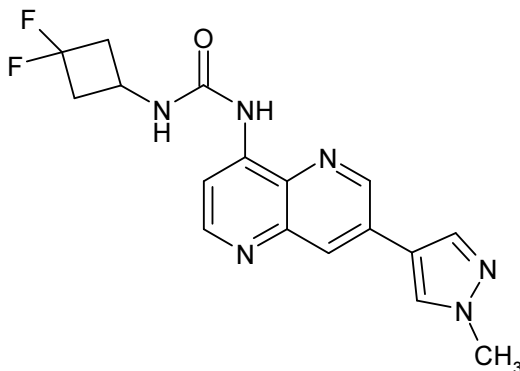
5 Rendimiento: 33 mg (33 % de teórico).

p.f.: 294-295 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,10 (s, 1H); 10,00 (s, 1H); 9,25 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,39 (d, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,58 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,08 (t, 1H); 3,99 (s, 3H) ppm.

EM: m/z 345 (M+H<sup>+</sup>).

15 **Ejemplo 10.18: 1-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (24)**



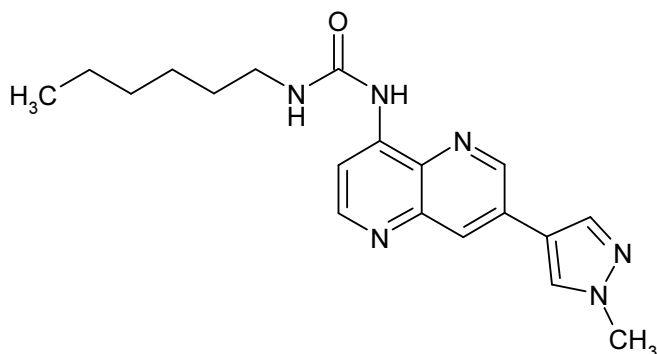
Rendimiento: 14 mg (14 % de teórico).

20 p.f.: 229-230 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = : 9,65 (s, 1H) ; 9,20 (d, 1H) ; 8,73 (d, 1H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,50 (d, 1H) ; 8,30 (d, 1H) ; 8,26 (s, 1H, H<sub>b</sub>) ; 8,24 (d, 1H) ; 4,12 (s, 1H) ; 3,96 (s, 3H) ; 3,07-2,61 (m, 4H) ppm.

25 EM: m/z 359 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.19: 1-Hexil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (25)**



30

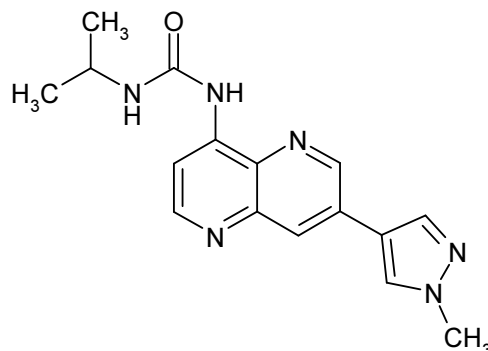
Rendimiento: 50 mg (32 % de teórico).

p.f.: 188-189 °C.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,67 (s, 1H); 9,18 (d, 1H); 8,71 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,68 (t, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,18 (dt, 2H); 1,53-1,46 (m, 2H); 1,40-1,32 (m, 6H); 0,91 (t, 3H) ppm.

EM: m/z 352 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 10.20: 1-Isopropil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (30)**



Rendimiento: 25 mg (30 % de teórico)

15

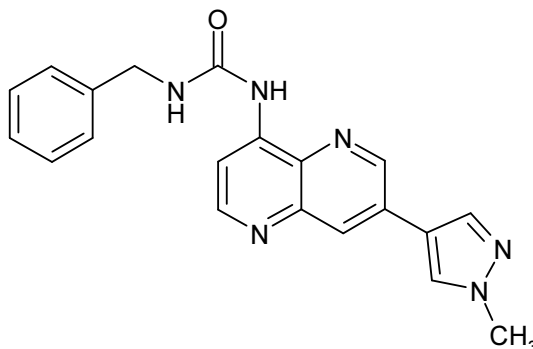
p.f.: 259-230 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,58 (s, 1H); 9,18 (d, 1H); 8,71 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,88-3,83 (m, 1H); 1,71 (d, 6H) ppm.

20

EM: m/z 311 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.21: 1-Bencil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (31)**



25

Rendimiento: 50 mg (38 % de teórico)

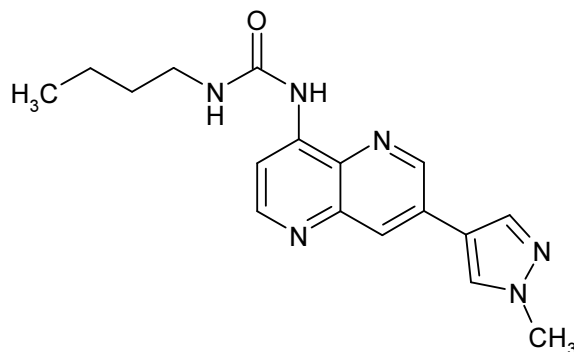
p.f.: 237-238 °C.

30

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,81 (s, 1H); 9,19 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,18 (t, 1H); 7,42-7,29 (m, 5H); 4,42 (d, 2H); 3,97 (s, 3H) ppm.

35

EM: m/z 359 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.22: 1-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (32)**

5 Rendimiento: 14 mg (24 % de teórico)

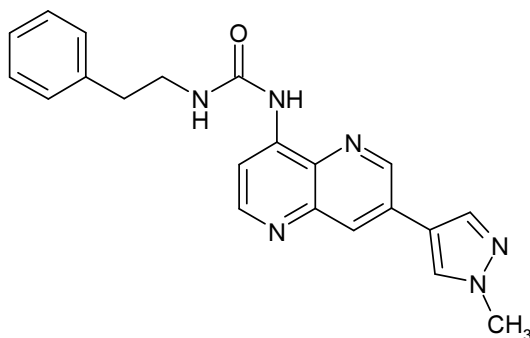
p.f.: 219-220 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 10,12 (s, 1H); 8,86 (d, 1H); 8,64 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,97 (d, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,60 (t, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,42-3,40 (m, 2H); 1,68-1,65, 1,50-1,47 y 1,00-0,96 (m, 7H,) ppm.

EM: m/z 325 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.23: 1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-fenetil-urea (33)**

15

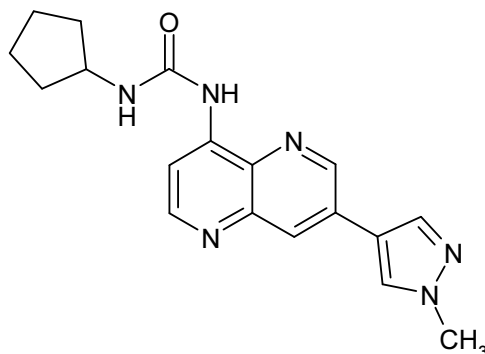


Rendimiento: 50 mg (70 % de teórico)

20 p.f.: 222-223 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,71 (s, 1H); 9,17 (d, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,75 (t, 1H); 7,38-7,24 (m, 5H); 3,96 (s, 3H); 3,48-3,43 (m, 2H); 2,84 (t, 2H) ppm.

25 EM: m/z 373 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.24: 1-Ciclopentil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (34)**

30

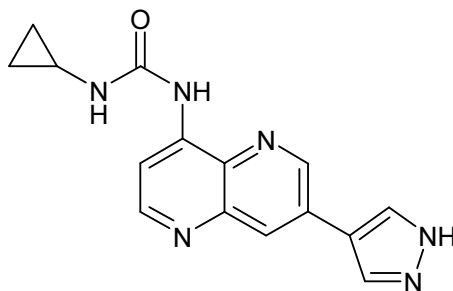
Rendimiento: 14 mg (43 % de teórico)

p.f.: 207-208 °C.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 9,60 (s, 1H); 9,18 (d, 1H); 8,71 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 4,10-4,02 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 1,92-1,26 (m, 8H) ppm.

EM: m/z 337 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 10.25: 1-Ciclopropil-3-[7-(1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (35)**



Rendimiento: 30 mg (13 % de teórico)

15

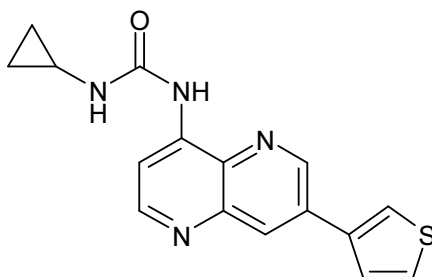
p.f.: 229-231 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 13,13 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 8,69 (d, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,43 (s, 2H); 8,28 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 2,68-2,62 (m, 1H); 0,70 (s, 2H); 0,46 (s, 2H) ppm.

20

EM: m/z 295 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.26: 1-Ciclopropil-3-(7-tiofen-3-il-[1,5]naftiridin-4-il)-urea (36)**



25

Rendimiento: 159 mg (62 % de teórico)

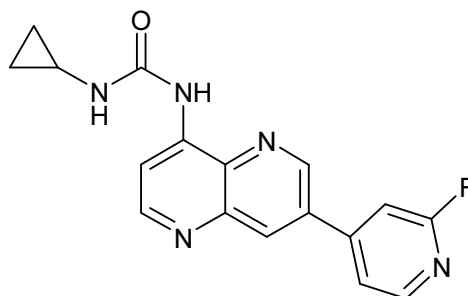
p.f.: 228-229 °C.

30

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 9,58 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 8,74 (d, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,33 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,77 (dd, 1H); 2,68-2,60 (m, 1H); 0,70 (s, 2H); 0,46 (2H) ppm.

35

EM: m/z 311 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.27: 1-Ciclopropil-3-[7-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (37)**

5 Rendimiento: 68 mg (22 % de teórico)

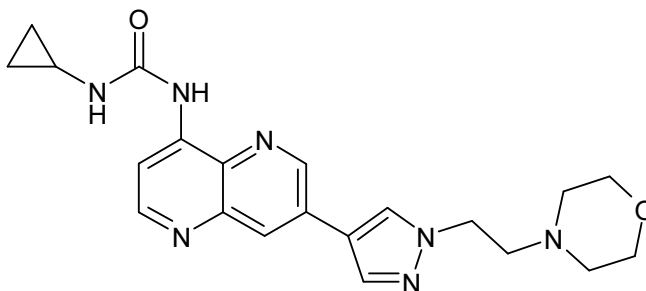
p.f.: 226-229 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 9,65 (s, 1H); 9,32 (s, 1H); 8,82 (dd, 2H); 8,42 (d, 2H); 8,01 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 2,68-2,62 (m, 1H); 0,70 (s, 2H); 0,46 (s, 2H) ppm.

EM: m/z 324 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.28: 1-Ciclopropil-3-[7-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (38)**

15



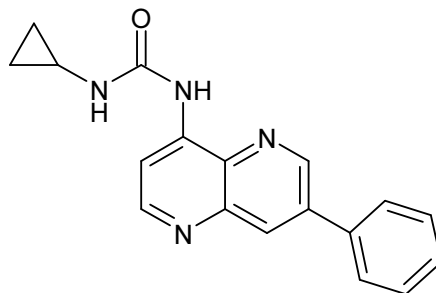
Rendimiento: 280 mg (79 % de teórico)

20 p.f.: 127-129 °C.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 9,54 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 4,30 (t, 2H); 3,60-3,54 (m, 4H); 2,78 (t, 2H); 2,67-2,60 (m, 1H); 2,47-2,41 (m, 4H); 0,70 (s, 2H); 0,46 (s, 2H) ppm.

25

EM: m/z 408 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 10.29: 1-Ciclopropil-3-(7-fenil-[1,5]naftiridin-4-il)-urea (39)**

30

Rendimiento: 80 mg (18 % de teórico)

p.f.: 188-190 °C.

35

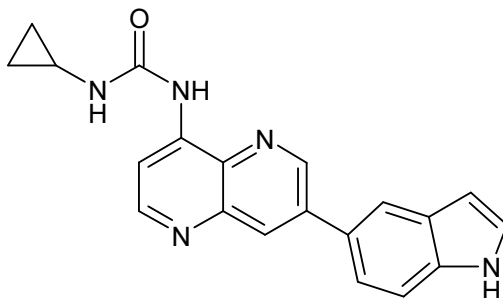


RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 9,63 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,37 (d, 1H); 7,94 (d, 2H); 7,81 (s, 1H); 7,58 (t, 2H); 7,50 (t, 1H); 2,68-2,62 (m, 1H); 0,70 (s, 2H); 0,46 (s, 2H); ppm.

EM: m/z 305 (M+H<sup>+</sup>).

5

**Ejemplo 10.30: 1-Ciclopropil-3-[7-(1H-indol-5-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea (40)**



10 Rendimiento: 100 mg (22 % de teórico)

p.f.: 214-215 °C.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 11,27 (s, 1H); 9,62 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,74 (d, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,44 (t, 1H); 6,56 (s, 1H); 2,68-2,62 (m, 1H); 0,70 (s, 2H); 0,46 (s, 2H) ppm.

EM: m/z 344 (M+H<sup>+</sup>).

20 Acciones biológicas de los compuestos de acuerdo con la invención

Ensayos de quinasa libres de células (por tecnología ALPHA)

25 Se probó el efecto inhibitor de los compuestos de la invención sobre diversas serina/treonina quinastas y tirosina quinastas humanas en ensayos enzimáticos. Se usaron quinastas humanas recombinantes, por ejemplo Aurora-B, cRaf-Mek1-Erk2, Erk2, Pim-1, HIPK1, KDR, TrkA, Yes, c-Abl y otras, en algunos casos como quinastas de longitud completa, en algunos casos como fragmentos truncados - pero que consistían al menos en los dominios quinasa funcionales. Las proteínas quinastas comerciales (Proquinase, Millipore) se usaron como proteínas de fusión recombinantes con una etiqueta GST (glutathione S-transferasa) o una etiqueta His. Dependiendo del tipo de sustrato, las diferentes reacciones de las quinastas se cuantificaron usando cuentas ALPHAT<sup>M</sup> adecuadas (PerkinElmer).

Pruebas

35 Más adelante se describe en detalle el ensayo de quinasa para Aurora-B y se citan resultados seleccionados de la prueba. Para determinar el valor IC<sub>50</sub>, las potenciales sustancias inhibitoras se investigaron para 10 concentraciones graduadas semilogarítmicamente de 3,16 nM-100µM.

40 Ensayo de Aurora-B: se incubaron la sustancia de prueba, 1,25 ng de Aurora-B (n.º 14-835, Upstate/ Millipore), ATP 10µM y sustrato PLK biotinilado 15 nM (n.º 1300, Señalización celular) en una placa Optiplate de 384 cavidades (Perkin Elmer) en un volumen de 15 µl durante 1 hora en Tris 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tween-20 al 0,1 %, NaVO<sub>4</sub> 100 µM, DTT 2 mM a pH 7,5. La reacción de la quinasa se detuvo añadiendo 10 µl de la mezcla de cuentas ALPHA (10 µg/ml, n.º 6760617/ PerkinElmer), se preincubaron con anticuerpo anti-fosfo PLK (100 pM, n.º 5070, Señalización celular), en Tris 25 mM, NaCl 200 mM, EDTA 100 mM y BSA AL 0,3 %, y se dejó en reposo durante toda la noche.

45

La luminiscencia se detectó la mañana siguiente en un instrumento Envision (Perkin Elmer).

Evaluación

50 Los cálculos de los valores del % de inhibición en función de la concentración de la sustancia se realizaron por medio de la siguiente fórmula a partir de los datos en bruto determinados en el lector Envision:

$$\% \text{ de inhibición de la quinasa}_{(muestra)} = 100 - \left( 100 \times \frac{\text{media}_{(muestra)} - \text{media}_{(control 0\%)}}{\text{media}_{(control 100\%)} - \text{media}_{(control 0\%)}} \right)$$

Los controles se determinaron 16 veces. Los controles del 0 % no contenían ATP mientras que los controles del 100 % no contenían sustancia de prueba. Los valores IC<sub>50</sub> se determinaron con GraphPadPrism.

5 Los compuestos de la invención mostraron una efectiva inhibición de Aurora-B y parcialmente contra Erk2 (véase la tabla 1).

**Tabla 1:** Resultados de la prueba del ensayo de quinasa (IC<sub>50</sub> [μM] para ATP 10μM)

Ejemplo	Aurora-B	cRaf-Mek-Erk	Erk2
1	2,23	1,55	1,13
2	0,624	0,621	0,742
3	0,805	1,12	1,72
4	0,227	0,339	0,702
5	0,171	0,008	0,733
7	0,136	aprox. 100	>100
8	0,714	aprox. 100	>100
9	0,370	>31,6	aprox. 100
10	0,038	>31,6	>100
11	0,112	12,6	>31,6
12	1,58	>31,6	>100
13	0,500	11,0	>100
14	0,108	18,1	>100
15	0,227	7,85	>31,6
16	3,85	>31,6	>31,6
17	0,048	2,17	>100
18	0,013	7,45	>100
19	0,026	9,74	>100
20	0,129	27,3	>100
21	0,141	16,9	>31,6
22	0,354	>31,6	>100
23	1,257	>100	>100
24	0,784	26,190	>100
25	0,885	>100	>100
26	0,260	0,096	0,429
27	1,139	0,157	0,191
28	0,579	0,005	0,003
30	0,137	2,170	>100
31	0,066	>100	>100
32	0,164	12,770	>31,6
33	0,086	16,630	>100
34	0,108	0,676	4,079
35	0,085	4,654	>100
36	0,103	3,847	>100
37	0,935	10,260	>100

## ES 2 573 665 T3

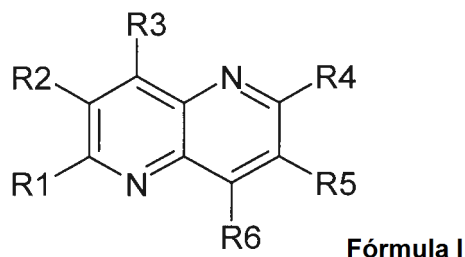
<b>38</b>	0,028	2,812	>100
<b>39</b>	0,889	20,320	>100
<b>40</b>	2,12	>100	>100

Especialmente los Compuestos 10, 17, 18, 19 y 38 se caracterizan por sus valores IC<sub>50</sub> menores de 100nM contra Aurora-B y muestran una alta selectividad contra las otras quinasas.

- 5 Los Compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 26, 27, y 28 muestran una actividad doble contra Aurora-B y Erk2 (o la cascada cRaf-Mek-Erk respectivamente).

## REIVINDICACIONES

## 1. Derivados de naftiridina de fórmula general I



5

en la que los sustituyentes R1-R6 tienen los siguientes significados:

R1 puede ser

10

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (iv) arilo sin sustituir o sustituido,
- (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) halógeno,
- (vii) ciano,
- (viii) alcoxi,
- (ix) carboxilo, alcoxycarbonilo, carboxialquilo o alcoxycarbonilalquilo,
- (x) alcoxycarbonilamino, alcoxycarbonilaminoalquilo y
- (xi) NR7R8;

15

20

R2 puede ser independientemente

25

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (iv) arilo sin sustituir o sustituido,
- (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) halógeno,
- (vii) ciano,
- (viii) hidroxilo,
- (ix) alcoxi,
- (x) amino,
- (xi) carboxilo, alcoxycarbonilo, carboxialquilo o alcoxycarbonilalquilo,
- (xii) alcoxycarbonilamino, alcoxycarbonilaminoalquilo y
- (xiii) NR7R8;

30

35

R3 puede ser independientemente

40

- (i) hidrógeno,
- (ii) alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido,
- (iii) heterociclilo saturado, sin sustituir o sustituido,
- (iv) arilo sin sustituir o sustituido,
- (v) halógeno,
- (vi) ciano,
- (vii) hidroxilo,
- (viii) alcoxi,
- (ix) amino,
- (x) carboxilo, alcoxycarbonilo, carboxialquilo o alcoxycarbonilalquilo,
- (xi) alcoxycarbonilamino, alcoxycarbonilaminoalquilo y
- (xii) NR7R8;

45

50

en la que al menos uno de los sustituyentes R1-R3 tiene que ser un NR7R8 y

55

en la que R7 puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquiheterociclilo, alquilarilo o alquiheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y

heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que el sustituyente alquilo o cicloalquilo puede estar saturado o sin saturar; y R8 puede ser:

5 - C(Y)NR9R10, en el que Y es O y R9 y R10 pueden ser independientemente el uno del otro

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- 10 (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vii) o R9 y R10 juntos pueden ser heterociclilo,

15 - C(Y)NR9R10, en el que Y es S y R9 y R10 pueden ser independientemente el uno del otro

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- 20 (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (viii) o R9 y R10 juntos pueden ser heterociclilo,

25 - C(Y)NR11R12, en el que Y es NH y R11 y R12 pueden ser independientemente el uno del otro

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- 30 (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vii) o R11 y R12 juntos pueden ser heterociclilo,

35 - C(NR13)R14 en el que R13 es H y R14 puede ser

- (i) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (ii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (iv) arilo sin sustituir o sustituido,
- 40 (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,

R4 puede ser:

- (i) hidrógeno,
- 45 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- 50 (vii) halógeno,
- (viii) ciano,
- (ix) alcoxi,
- (x) NR15R16, en el que R15 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y R16 puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, o R15 y R16 son juntos heterociclilo, en el que el heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido,
- 60 y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;
- (xi) OR17, en el que R17 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;
- 65 (xii) SR18, en el que R18 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo,

alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;

5 y R5 puede ser independientemente:

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- 10 (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,
- (vii) halógeno,
- (viii) ciano,
- 15 (ix) hidroxilo,
- (x) alcoxi,
- (xi) NR15R16, en el que R15 y R16 pueden ser, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos,
- 20 o R15 y R16 son juntos heterociclilo, en el que el heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;
- (xii) OR17, en el que R17 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;
- 25 (xiii) SR18, en el que R18 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;
- 30

y R6 puede ser independientemente:

- (i) hidrógeno,
- 35 (ii) alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido,
- (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,
- (iv) heterociclilo saturado, sin sustituir o sustituido,
- (v) arilo sin sustituir o sustituido,
- (vi) halógeno,
- 40 (vii) ciano,
- (viii) hidroxilo,
- (ix) alcoxi,
- (x) NR15R16, en el que R15 y R16 pueden ser, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos,
- 45 o R15 y R16 son juntos heterociclilo, en donde el heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido, y en donde los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;
- (xi) OR17, en el que R17 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;
- 50 (xii) SR18, en el que R18 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;
- 55

60 en la que al menos uno de los sustituyentes R4-R6 tiene que ser un (hetero)arilo sin sustituir o sustituido o NR15R16, sus sales, hidratos y solvatos fisiológicamente aceptables, en la que los compuestos de fórmula general (I) y sus sales, hidratos o solvatos pueden estar presentes en forma de sus racematos, enantiómeros y/o diastereómeros, o en forma de mezclas de los enantiómeros y/o diastereómeros, en forma de los tautómeros y sus formas polimórficas.

2. Derivados de naftiridina de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

65

R1 puede ser

- 5 (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 (iv) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,  
 (vi) halógeno,  
 (vii) ciano,  
 10 (viii) alcoxi,  
 (ix) carboxilo, alcoxicarbonilo, carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo,  
 (x) alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilaminoalquilo y  
 (xi) NR7R8

15 R3 puede ser independientemente

- (i) hidrógeno,  
 (ii) alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido,  
 20 (iii) heterociclilo saturado, sin sustituir o sustituido,  
 (iv) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) halógeno,  
 (vi) ciano,  
 (vii) hidroxilo,  
 (viii) alcoxi,  
 25 (ix) amino,  
 (x) carboxilo, alcoxicarbonilo, carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo,  
 (xi) alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilaminoalquilo, y  
 (xii) NR7R8,

30 en el que al menos uno de los sustituyentes R1 o R3 tiene que ser un NR7R8 y  
 en el que R7 puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilcicloalquilo,  
 alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y  
 heteroarilo, alquilcicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar  
 sustituidos,

35 y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;  
 y R8 puede ser:

-C(Y)NR9R10, en el que Y es O y R9 y R10 puede ser independientemente el uno del otro

- 40 (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) arilo sin sustituir o sustituido,  
 45 (vi) o R9 y R10 juntos pueden ser heterociclilo,

-C(Y)NR9R10, en el que Y es S y R9 y R10 pueden ser independientemente el uno del otro

- 50 (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,  
 55 (ix) o R9 y R10 juntos pueden ser heterociclilo,

-C(Y)NR11R12, en el que Y es NH y R11 y R12 pueden ser independientemente el uno del otro

- 60 (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,  
 65 (vii) o R11 y R12 juntos pueden ser heterociclilo,

-C(NR13)R14 en el que R13 es H y R14 puede ser

- (i) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (ii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 (iv) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,

R2 puede ser

- (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 (iv) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) heteroarilo sin sustituir o sustituido,  
 (vi) halógeno,  
 (vii) ciano,  
 (viii) hidroxilo,  
 (ix) alcoxi,  
 (x) amino,  
 (xi) carboxilo, alcoxicarbonilo, carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo,  
 (xii) alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilaminoalquilo, y

R4 puede ser:

- (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,  
 (vii) halógeno,  
 (viii) ciano,  
 (ix) alcoxi,  
 (x) NR15R16, en el que R15 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y R16 puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, o R15 y R16 son juntos heterociclilo, en el que el heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido,  
y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar:  
 (xi) OR17, en el que R17 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;  
 (xii) SR18, en el que R18 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;

R5 puede ser:

- (i) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (ii) heteroarilo sin sustituir o sustituido,  
 (iii) NR15R16, en el que R15 y R16 pueden ser, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos,  
o R15 y R16 son juntos cicloalquilo o heterociclilo, en el que cicloalquilo y heterociclilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos,  
y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;



y R6 puede ser independientemente:

- 5 (i) hidrógeno,  
 (ii) alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido,  
 (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iv) heterociclilo saturado, sin sustituir o sustituido,  
 (v) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (vi) halógeno,  
 10 (vii) ciano,  
 (viii) hidroxilo,  
 (ix) alcoxi,  
 (x) NR15R16, en el que R15 y R16 pueden ser, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilociclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos,  
 15 o R15 y R16 son juntos heterociclilo, en el que el heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;  
 (xi) OR17, en el que R17 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar;  
 20 (xii) SR18, en el que R18 puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilocicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en el que los sustituyente alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar.

3. Derivados de naftiridina de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en la que

30 R1 y R3 pueden ser, independientemente el uno del otro,

- (i) hidrógeno y,  
 (ii) NR7R8

35 en donde al menos uno de los sustituyentes R1 o R3 tiene que ser un NR7R8 y en donde R7 puede ser hidrógeno, alquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos, y en donde los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar; y R8 puede ser:

40 -C(Y)NR9R10, en el que Y es O y R9 y R10 pueden ser independientemente el uno del otro

- (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 45 (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 (v) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (vi) o R9 y R10 juntos pueden ser heterociclilo,

50 -C(Y)NR9R10, en el que Y es S y R9 y R10 pueden ser independientemente el uno del otro

- (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iii) cicloalquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,  
 (iv) heterociclilo sin sustituir o sustituido,  
 55 (v) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (vi) heteroarilo sin sustituir o sustituido,  
 (viii) o R9 y R10 juntos pueden ser heterociclilo,

60 R2 puede ser

- (i) hidrógeno,  
 (ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,

65 R4 puede ser:

- (i) hidrógeno,

(ii) alquilo saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido,

R6 puede ser independientemente:

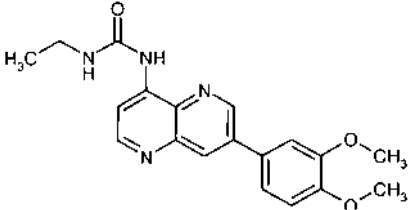
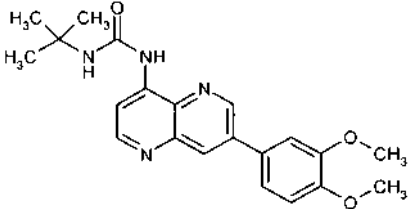
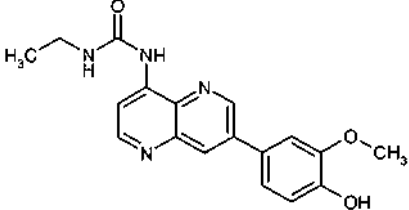
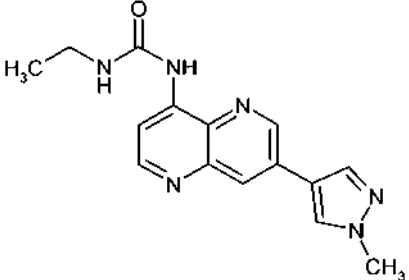
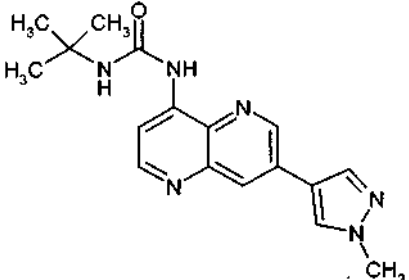
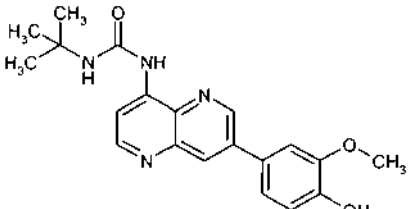
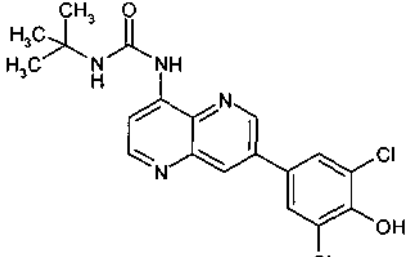
- 5 (iii) hidrógeno,  
 (iv) alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir o sustituido,

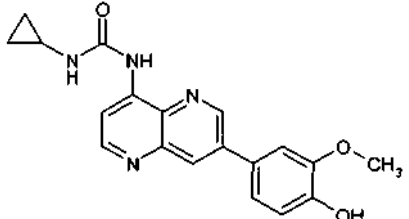
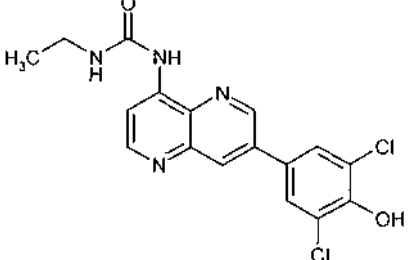
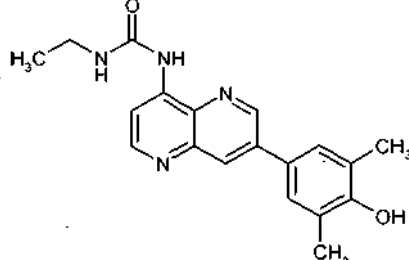
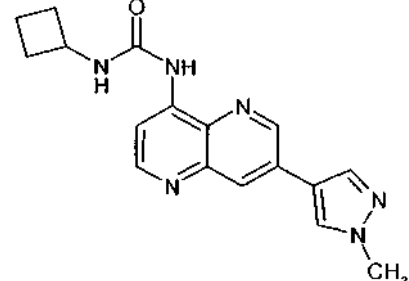
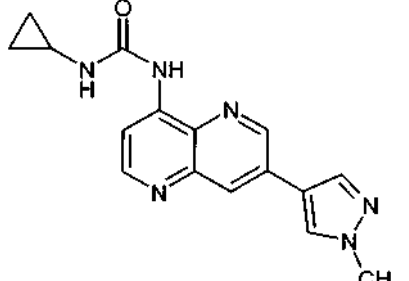
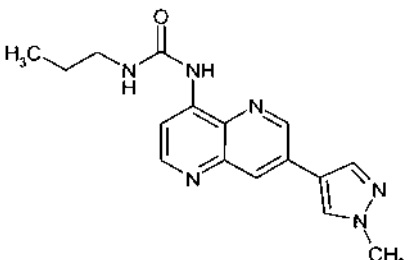
R5 puede ser:

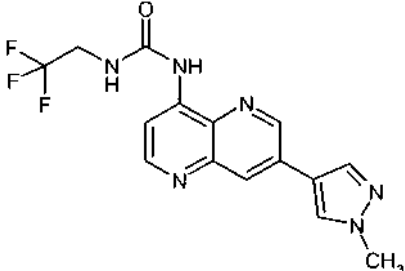
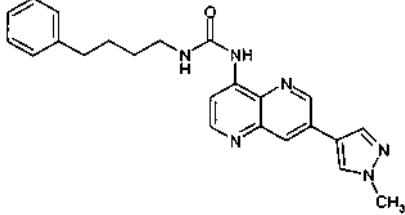
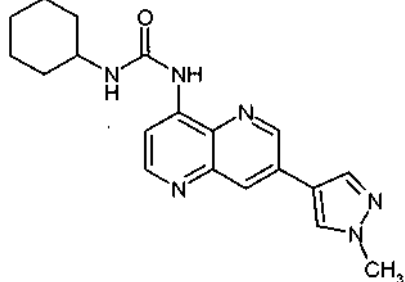
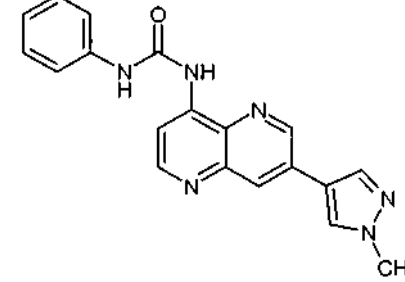
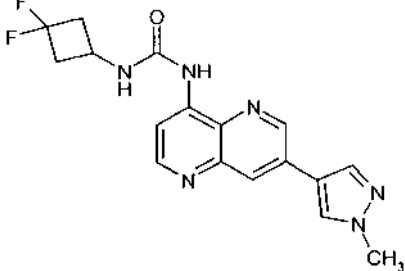
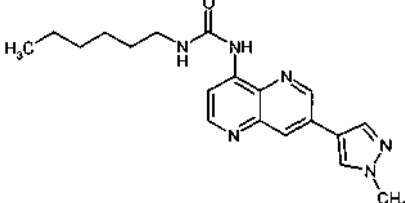
- 10 (i) arilo sin sustituir o sustituido,  
 (ii) heteroarilo sin sustituir o sustituido,  
 (iii) NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, en el que R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> pueden ser, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilciclilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, y los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, alquilcicloalquilo, alquilheterociclilo, alquilarilo o alquilheteroarilo pueden, por su parte, a su vez estar sustituidos,  
 15 o R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son juntos heterociclilo, en donde el heterociclilo puede, por su parte, a su vez estar sustituido, y en donde los sustituyentes alquilo o cicloalquilo pueden estar saturados o sin saturar.

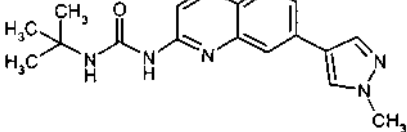
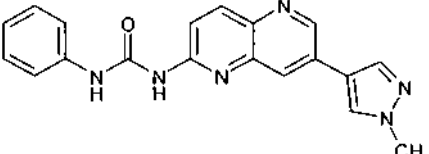
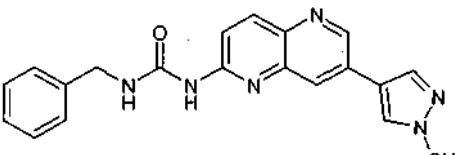
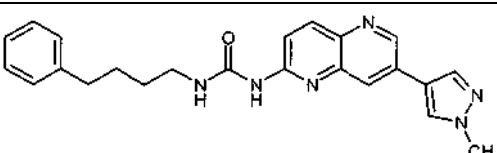
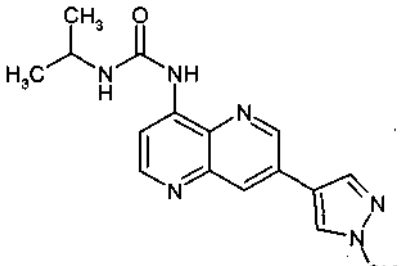
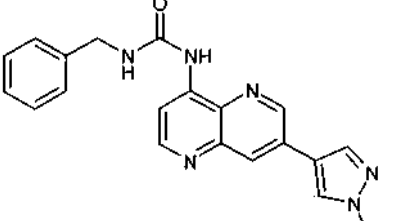
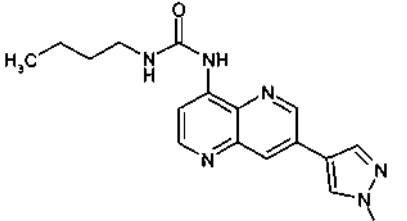
20 4. Derivados de naftiridina de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionadas entre el grupo que consiste en:

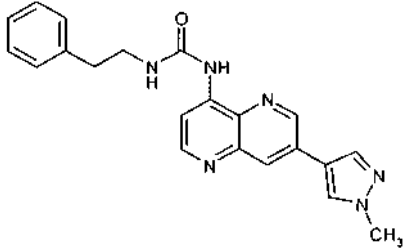
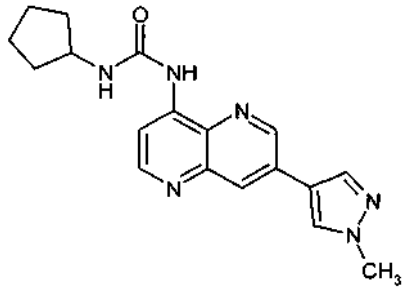
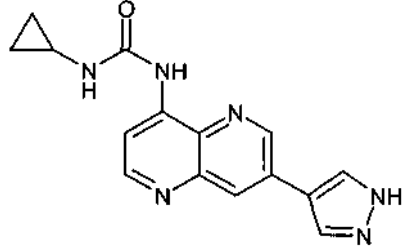
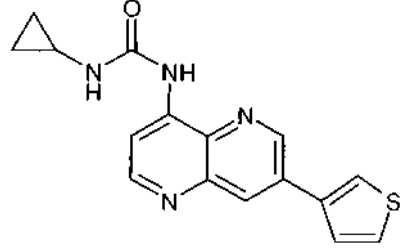
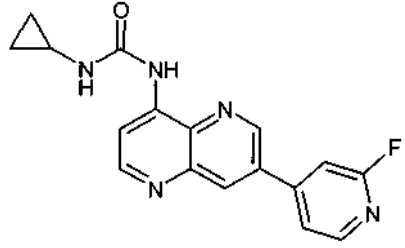
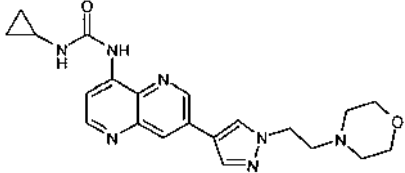
n.º	Estructura	Nombre
1		1-Etil-3-[7-(4-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea
2		1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-etil-urea
3		1-terc-Butil-3-[7-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea
4		1-terc-Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea
5		1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-fenetil-urea
6		1-Etil-3-[7-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-[1,5]naftiridin-2-il]-tiourea

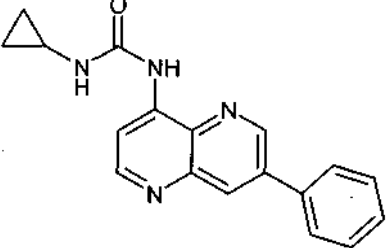
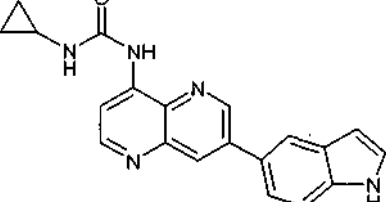
7		1-[7-(3,4-Dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea
8		1- <i>terc</i> -Butil-3-[7-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
9		1-Etil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
10		1-Etil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
11		1- <i>terc</i> -Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
12		1- <i>terc</i> -Butil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
13		1- <i>terc</i> -Butil-3-[7-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea

14		1-Ciclopropil-3-[7-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
15		1-[7-(3,5-Dicloro-4-hidroxi-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-etil-urea
16		1-Etil-3-[7-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
17		1-Ciclobutil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
18		1-Ciclopropil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
19		1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-propil-urea

20		1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea
21		1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
22		1-Ciclohexil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
23		1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-fenil-urea
24		1-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
25		1-Hexil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea

26		1- <i>tert</i> -Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea
27		1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-fenil-urea
28		1-Bencil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-urea
29		1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-2-il]-3-(4-fenil-butil)-urea
30		1-Isopropil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
31		1-Bencil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
32		1-Butil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea

33		1-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-3-fenetil-urea
34		1-Ciclopentil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
35		1-Ciclopropil-3-[7-(1H-pirazol-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
36		1-Ciclopropil-3-(7-tiofen-3-il-[1,5]naftiridin-4-il)-urea
37		1-Ciclopropil-3-[7-(2-fluoro-piridin-4-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea
38		1-Ciclopropil-3-{7-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,5]naftiridin-4-il}-urea

39		1-Ciclopropil-3-(7-fenil-[1,5]naftiridin-4-il)-urea
40		1-Ciclopropil-3-[7-(1H-indol-5-il)-[1,5]naftiridin-4-il]-urea

5. Composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

5 6. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la composición comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en donde la composición comprende adicionalmente vehículos y/o auxiliares farmacéuticamente aceptables.

10 8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7 en la que la sustancia farmacológicamente activa adicional se selecciona entre el grupo que consiste en: asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, talidomida, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina, vindesina, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfan, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, oxaliplatino, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, vinorelbina, epotilona, gemcitabina, taxotere, BCNU, CCNU, DTIC, herceptina, avastina, erbitux, sorafenib (nexavar), imatinib (gleevec, glivec), gefitinib (iressa), erlotinib (tarceva), rapamicina, actinomicina D, sunitinib (sutent), dasatinib (sprycel), nilotinib (tasigna), lapatinib (tykerb, tyverb), vatalanib.

9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamento.

30 10. Uso de los derivados de naftiridina con la Fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como ingredientes terapéuticos activos para producir medicamentos para el tratamiento de trastornos que son el resultado de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida.

35 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de trastornos basados en proliferaciones celulares patológicas tales como restenosis, psoriasis, arteriosclerosis y cirrosis hepática.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de oncosis malignas o benignas, en particular de la mama, la próstata, el pulmón, la piel, el colon y los ovarios.

40 13. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 12 para el tratamiento de trastornos que son el resultado de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida, y de trastornos basados en proliferaciones celulares patológicas y oncosis malignas o benignas en seres humanos, en mamíferos y en aves de corral.

45 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para la modulación de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida, en particular para influir sobre la función de tirosina y serina/treonina quinasas activas e inactivas, como por ejemplo c-Raf, B-Raf, Mek, MAPKs, PDGFRbeta, Flt-3, IGF1R, PKB/Akt1, c-Kit, c-Abl, FGFR1, KDR, mTOR, Aurora A, Aurora B y Aurora C.



15. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 en donde el medicamento comprende adicionalmente al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 5 16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 en donde la sustancia farmacológicamente activa adicional se selecciona entre el grupo que consiste en: asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirrubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, talidomida, tioguanina, topotecan, 10 vinblastina, vincristina, vindesina, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfan, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, oxaliplatino, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, 15 tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, vinorelbina, epotilonona, gemcitabina, taxotere, BCNU, CCNU, DTIC, herceptina, avastina, erbitux, sorafenib (nexavar), imatinib (gleevec, glivec), gefitinib (iressa), erlotinib (tarceva), rapamicina, actinomicina D, sunitinib (sutent), dasatinib (sprycel), nilotinib (tasigna), lapatinib (tykerb, tyverb), vatalanib.
- 20 17. Medicamento para tratar trastornos que son el resultado de procesos de transducción de la señal celular mal dirigida, que comprende al menos un derivado de naftiridina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
18. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 17 para el tratamiento de trastornos basados en proliferaciones celulares patológicas tales como restenosis, psoriasis, arteriosclerosis y cirrosis hepática.
- 25 19. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 17 para el tratamiento de oncosis malignas o benignas, en particular de la mama, la próstata, el pulmón, la piel, el colon y los ovarios.
- 30 20. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 17-19, que comprende un derivado de naftiridina en combinación con al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional y/o vehículos y/o auxiliares farmacéuticamente aceptables.
- 35 21. Proceso para preparar un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 17 a 20, **caracterizado por que se procesan uno o más derivados de naftiridina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para dar preparados farmacéuticos o se convierten en una forma terapéuticamente útil con vehículos y/o auxiliares aceptables.**