

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 317**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2014** **PCT/EP2014/066123**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015** **WO15014768**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2014** **E 14744539 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 3027597**

54 Título: **Derivados de 1,7-naftiridina**

30 Prioridad:

29.07.2013 EP 13178373

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

21.08.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CECCARELLI, SIMONA M.;
JAGASIA, RAVI;
JAKOB-ROETNE, ROLAND;
PETERS, JENS-UWE y
WICHMANN, JUERGEN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

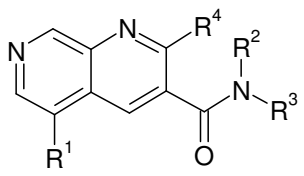
ES 2 630 317 T3

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 1,7-naftiridina

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general



10 en la que

R^1 es fenilo o piridinilo, que están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados de halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano o $S(O)_2$ -alquilo inferior, o es morfolinilo, dihidropiranilo o piperidinilo, en la que piperidinilo está sustituido opcionalmente con halógeno, o es $C(O)O$ -alquilo inferior;

15 R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno, $-(CH_2)_n-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n$ -alcoxi inferior;

20 R^4 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 0, 1 o 2;

25 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o a su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

Ahora se ha demostrado que los presentes compuestos estimulan la neurogénesis a partir de neurocitoblastos (NSC). La neurogénesis se produce en el cerebro adulto y en desarrollo. Conceptualmente, este proceso de neurogénesis se puede dividir en cuatro etapas: (i) proliferación de los NSC; (ii) determinación del destino neuronal de los NSC; (iii) supervivencia y maduración de nuevas neuronas; e (iv) integración funcional de nuevas neuronas en la red neuronal.

35 La neurogénesis adulta es un proceso del desarrollo que se produce a lo largo de la vida en el cerebro adulto por el que se generan nuevas neuronas funcionales a partir de neurocitoblastos adultos. La neurogénesis adulta constitutiva en condiciones fisiológicas se produce principalmente en dos regiones cerebrales "neurógenas", 1) la zona subgranular (ZSG) en la circunvolución dentada del hipocampo, donde se generan nuevas células granulares dentadas, 2) la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales, donde se generan nuevas neuronas y, a continuación, migran a través de la corriente migratoria rostral (CMR) hasta el bulbo olfativo para convertirse en interneuronas.

45 Las extensas pruebas sugieren que la neurogénesis adulta del hipocampo desempeña un papel importante en los estados emocionales y cognitivos, aunque la función precisa sigue sin conocerse. Se ha discutido que el número relativamente pequeño de neuronas granulares neonatales puede afectar a la función cerebral global, puesto que inervan muchas interneuronas en la circunvolución dentada, inhibiendo cada una cientos de células granulares maduras, lo que da lugar a una retroinhibición dependiente de la neurogénesis. En combinación con un umbral bajo para activar las neuronas neonatales, desencadenan respuestas frente a cambios muy sutiles en contexto. Las alteraciones en este proceso se pueden manifestar conductualmente en deficiencias en la separación de patrones relacionada con enfermedades psiquiátricas. Por ejemplo, la neurogénesis adulta en el hipocampo se correlaciona con la capacidad emocional y cognitiva, por ejemplo, el ejercicio físico, la exposición a un entorno enriquecido y antidepresivos típicos de manera concomitante promueven la neurogénesis adulta en el hipocampo y los estados emocionales y/o de cognición, mientras que el estrés crónico, la depresión, la falta de sueño y el envejecimiento disminuyen la neurogénesis adulta y se asocian con estados emocionales y/o cognitivos negativos (Neuron 70, 26 de mayo de 2011, pp. 582-588 y pp. 687-702; documento WO 2008/046072). De manera interesante, los antidepresivos promueven la neurogénesis adulta en el hipocampo y sus efectos sobre determinadas conductas requieren la estimulación de la neurogénesis. Generalmente se cree que la neurogénesis en otras regiones del SNC adulto es muy limitada en condiciones fisiológicas normales, pero se podría inducir después de lesión, tal como apoplejía y daño cerebral periférico y central. Por lo tanto, se cree que la estimulación de la neurogénesis adulta representa una diana terapéutica neurorregenerativa frente al envejecimiento normal y, en particular, para una variedad de enfermedades

neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, que incluyen esquizofrenia, trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, depresión mayor, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, epilepsia, degeneración de la retina, traumatismo craneoencefálico, lesión de la médula espinal, trastorno de estrés postraumático, trastorno de angustia, enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, disfunción cognitiva inducida por quimioterapia ("quimiocerebro"), síndrome de Down, trastornos del espectro autista, hipoacusia (Neuroscience, 167 (2010) 1216-1226; Nature Medicine, vol. 11, número 3, (2005), 271-276), acúfenos, ataxia espinocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, apoplejía y alteraciones debidas a radioterapia, estrés crónico o consumo excesivo de drogas neuroactivas, tales como alcohol, opiáceos, metanfetamina, fenciclidina y cocaína (documento US 2012/0022096). El documento US 2007/0075155 divulga derivados de 1,7-naftiridina para el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

La estimulación de la neurogénesis adulta también representa una diana terapéutica para la neuropatía óptica (S. Isenmann, A. Kretz, A. Cellerino, Progress in Retinal and Eye Research, 22, (2003) 483) y la degeneración macular (G. Landa, O. Butovsky, J. Shoshani, M. Schwartz, A. Pollack, Current Eye Research 33, (2008) 1011).

De ahí que la estimulación química de la neurogénesis adulta ofrezca nuevas oportunidades y vías regenerativas para desarrollar fármacos novedosos para tratar enfermedades neurológicas y trastornos neuropsiquiátricos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención era identificar compuestos que modulen la neurogénesis. Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I son activos en esta área y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, depresión mayor, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, envejecimiento normal, epilepsia, degeneración de la retina, traumatismo craneoencefálico, lesión de la médula espinal, trastorno de estrés postraumático, trastorno de angustia, enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, disfunción cognitiva inducida por quimioterapia ("quimiocerebro"), síndrome de Down, trastornos del espectro autista, hipoacusia, acúfenos, ataxia espinocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, apoplejía y alteraciones debidas a radioterapia, estrés crónico, neuropatía óptica o degeneración macular, o consumo excesivo de drogas neuroactivas, tales como alcohol, opiáceos, metanfetamina, fenciclidina y cocaína.

Las indicaciones más preferentes para los compuestos de fórmula I son enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos de ansiedad y apoplejía.

Un objetivo de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Un objetivo adicional de la invención es un procedimiento para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, depresión mayor, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, envejecimiento normal, epilepsia, degeneración de la retina, traumatismo craneoencefálico, lesión de la médula espinal, trastorno de estrés postraumático, trastorno de angustia, enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, disfunción cognitiva inducida por quimioterapia, síndrome de Down, trastornos del espectro autista, hipoacusia, acúfenos, ataxia espinocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, apoplejía, radioterapia, estrés crónico, neuropatía óptica o degeneración macular, consumo excesivo de drogas neuroactivas, tales como alcohol, opiáceos, metanfetamina, fenciclidina y cocaína, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

Un modo de realización de la invención son compuestos de fórmula I, en la que R¹ es fenilo o piridinilo, que están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados de halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano o S(O)₂-alquilo inferior, por ejemplo, los siguientes compuestos

5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(3,4,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(3,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(2,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-cianofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

- 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5 5-(4-clorofenil)-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 10 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(2,4-difluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 15 5-(4-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-clorofenil)-N-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-clorofenil)-N-(3-(metilsulfonyl)bencil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 20 5-(4-clorofenil)-N-(ciclopropilmetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-clorofenil)-N-(2-metoxietil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 25 5-(3-metoxifenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(6-cloropiridin-3-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida o
- 30 5-(2,4-diclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida.
- Un modo de realización de la invención son compuestos adicionales de fórmula I, en la que R¹ es morfolinilo, dihidropiraniilo o piperidinilo, en la que piperidinilo está sustituido opcionalmente con halógeno, por ejemplo,
- 35 5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 3-carbamoil-1,7-naftiridin-5-carboxilato de metilo
- 40 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida o
- 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida.
- Un modo de realización de la invención son compuestos adicionales de fórmula I, en la que R² y R³ son ambos hidrógeno, por ejemplo, los compuestos
- 45 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 50 5-(2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(3,4,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 55 5-(4-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(3,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(2,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 60 5-(4-cianofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 65 5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-clorofenil)-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5 5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(3-metoxifenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

10 5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

3-carbamoil-1,7-naftiridin-5-carboxilato de metilo

5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

15 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(6-cloropiridin-3-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida o

20 5-(2,4-ciclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" denota un grupo hidrocarburo alifático, es decir, saturado, que incluye una cadena de carbonos lineal o ramificada con 1–4 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

El término "alcoxi" denota un grupo -O-R', en el que R' es alquilo inferior como se define anteriormente.

30 El término "alquilo inferior sustituido con halógeno" denota un grupo alquilo inferior como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno. El grupo preferente es CF₃.

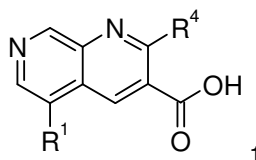
El término "alcoxi inferior sustituido con halógeno" denota un grupo alcoxi inferior como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno. El grupo preferente es OCF₃.

35 El término "halógeno" denota cloro, bromo, flúor o yodo.

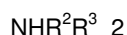
40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

45 Se pueden preparar los presentes compuestos nuevos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos a continuación, comprendiendo el procedimiento

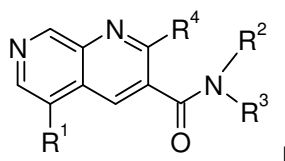
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



50 con un compuesto de fórmula

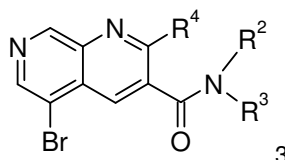


55 para dar un compuesto de fórmula



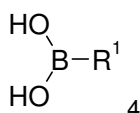
y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

- 5 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3

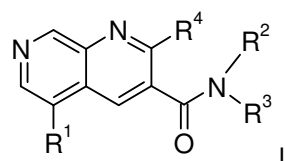


con un compuesto de fórmula

10



para dar un compuesto de fórmula



15

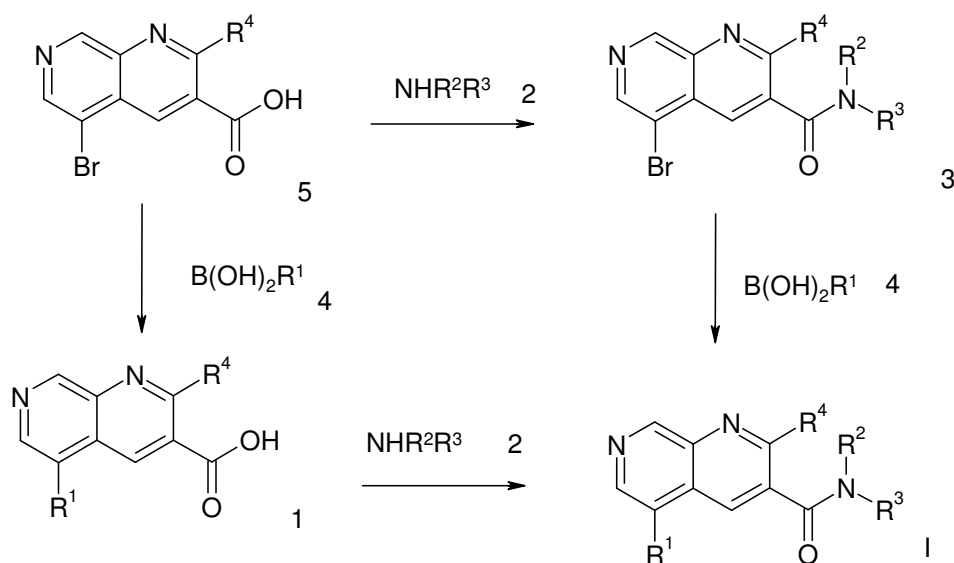
y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20 Se puede llevar a cabo la preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema 1. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes se conocen por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente en el presente documento a menos que se indique de otro modo.

25 Con más detalle, se pueden fabricar los compuestos de fórmula I mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales se conocen por un experto en la técnica. La secuencia de reacción no se limita a la que se presenta en el esquema 1, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de las etapas de reacción. Los
30 materiales de partida están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 1

35



Se agita una mezcla de ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico de fórmula 5, N, N-diisopropiletilamina y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en dimetilformamida a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade la amina correspondiente de fórmula 2 y se continúa la agitación durante dos días para proporcionar un compuesto de fórmula 3.

Además, se añade a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida de fórmula 3 y un ácido borónico de fórmula 4, y carbonato de cesio en dioxano y agua, dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II). La mezcla se agita a 80 °C durante 3 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía proporciona el compuesto de fórmula I.

Aislamiento y purificación de los compuestos

Se pueden efectuar el aislamiento y purificación de los compuestos e intermedios descritos en el presente documento, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía líquida de baja o alta presión preparativa o una combinación de estos procedimientos. Se pueden tener ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados por referencia a las preparaciones y ejemplos a continuación en el presente documento. Sin embargo, por supuesto, también se podrían usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. Se pueden separar mezclas racémicas de compuestos quirales de fórmula I usando HPLC quiral.

Salas de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I son básicos y se pueden convertir en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se consigue mediante tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Típicamente, se disuelve la base libre en un disolvente orgánico inerte, tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o se puede retirar de la solución con un disolvente menos polar.

Se pueden convertir las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I en las correspondientes bases libres mediante tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, amoníaco y similares.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen una actividad como agentes neurógenos.

Los compuestos se han investigado de acuerdo con la prueba dada a continuación.

Ensayo de neurogénesis**Ensayo de proliferación de neurocitoblastos**

5 Las propiedades neurógenas de las moléculas pequeñas se determinan basándose en la proliferación de neurocitoblastos (NSC) derivados de embriocitoblastos humanos que se han derivado por medio de una doble inhibición de SMAD como se describe previamente (Chambers, S.M., et al., *Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling*, Nature biotechnology, 2009. **27**(3): p. 275-80.)

10 Se mide la respuesta de los compuestos mediante el incremento en las células basándose en los niveles de ATP (Promega:CellTiterGlo®) después de un periodo de incubación de 4 días.

Se descongelan los NSC y se expanden en 3 pasos. Se siembran los NSC en el día 14 en placas de 384 pocillos recubiertas de poliornitina/laminina a una densidad celular de 21.000 células/cm² en un volumen de medio de 38 µl.

15 4 horas después de la siembra de células, se añaden soluciones de compuesto a un volumen de 2 µl. Se diluyen las soluciones madre de los compuestos (agua, DMSO al 5 %) para obtener una respuesta a la dosis (11 puntos, el factor de dilución es de 2), que varía desde 8 µM a 8 nM. Se ejecutan los controles para determinar consistentemente las propiedades neurógenas de las células:

20 El control negativo (neutro) son los medios de cultivo celular (concentración de DMSO final: 0,25 %).

Los controles positivos son:

- 25 1. medios de cultivo celular + 100 ng/ml de FGF2 (concentración de DMSO final: 0,1 %)
2. medios de cultivo celular + 20 ng/ml de EGF (concentración de DMSO final: 0,1 %)
- 30 3. medios de cultivo celular + 100 ng/ml de Wnt3a (concentración de DMSO final: 0,1 %)

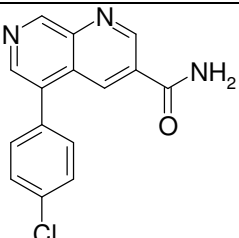
Después de 4 días de incubación a 37 °C y CO₂ al 5 %, se cuantifica la cantidad de ATP por pocillo. La concentración de ATP es proporcional al número de células. Se cuantifica el ATP usando el kit Promega CellTiterGlo®. Los reactivos de CellTiterGlo® contienen un tampón de lisis celular, una luciferasa termoestable (luciferasa recombinante UltraGlo™), magnesio y luciferina. La luciferina reacciona con el ATP produciendo oxiluciferina, AMP y luz. La señal de luminiscencia es proporcional al contenido de ATP.

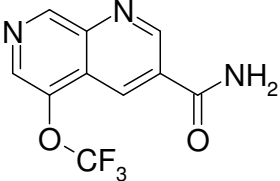
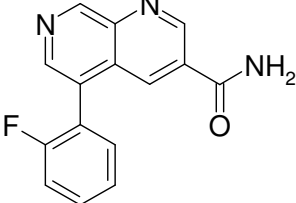
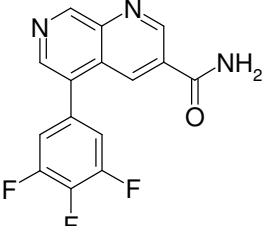
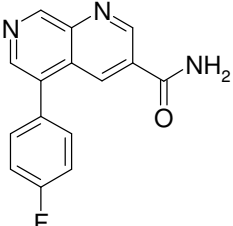
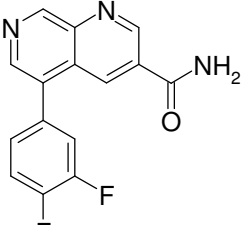
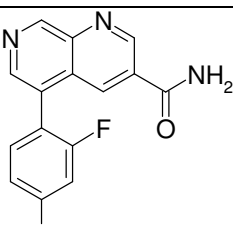
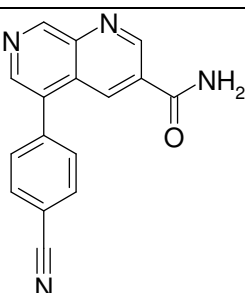
Se determina el valor del control negativo (neutro) para cada placa de ensayo tomando el promedio de 16 pocillos de control negativo. Se calcula la respuesta del compuesto neurógeno para cada compuesto como (compuesto/control negativo)*100.

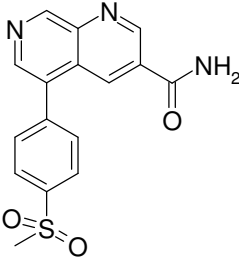
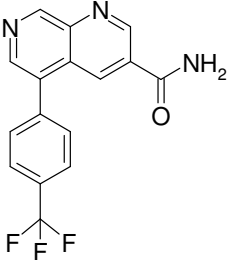
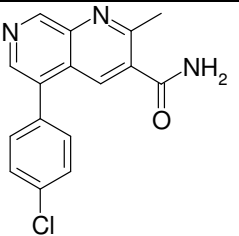
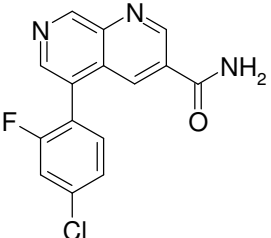
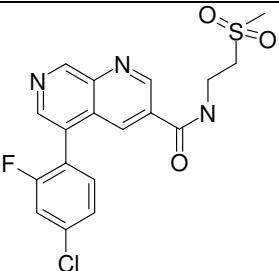
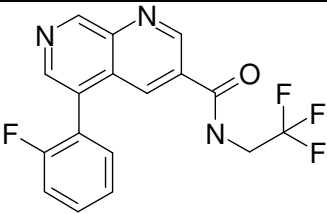
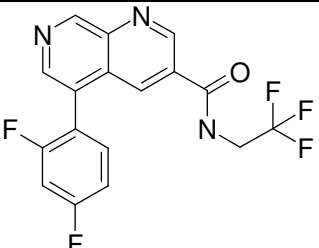
40 Se determinan los valores de CE₁₅₀ a partir de la curva de respuesta a la dosis para cada compuesto de prueba. La CE₁₅₀ es la concentración de compuesto en la que se alcanza un 150 % de actividad de control (100 %).

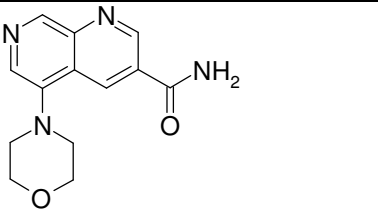
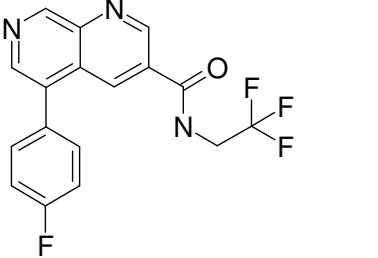
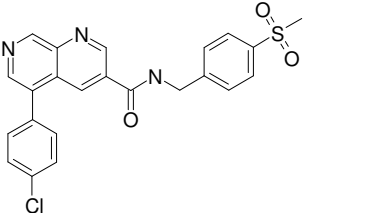
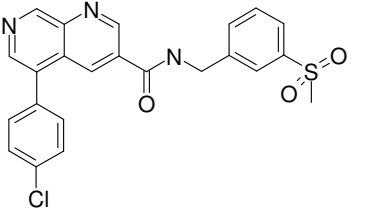
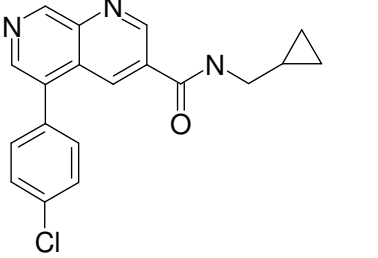
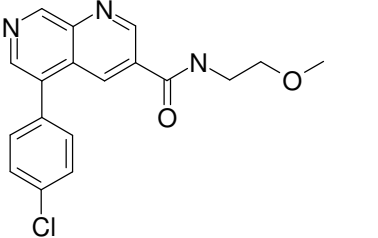
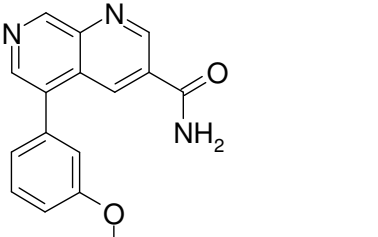
45 Los compuestos preferentes muestran una CE₁₅₀ (µM) en el intervalo de <2,5 µM como se muestra en la tabla 1 a continuación.

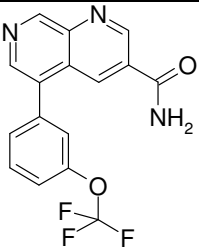
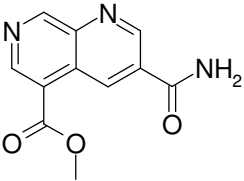
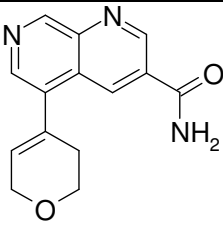
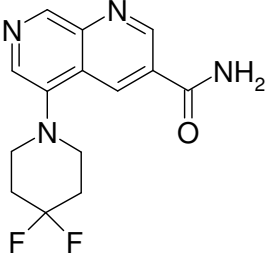
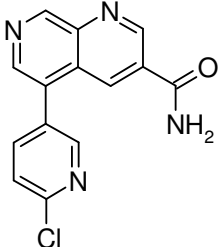
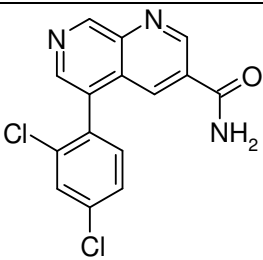
Tabla 1
Lista de ejemplos y datos de CE₁₅₀ de compuestos novedosos

Ejemplo	Estructura	Denominación	CE ₁₅₀ (µM)
1		5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,09

2		5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,47
3		5-(2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,12
4		5-(3,4,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,90
5		5-(4-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,10
6		5-(3,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,55
7		5-(2,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,48
8		5-(4-cianofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,37

9		5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,58
10		5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,30
11		5-(4-clorofenil)-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,12
12		5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,07
13		5-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,51
14		5-(2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,21
15		5-(2,4-difluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,36

16		5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,43
17		5-(4-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,13
18		5-(4-clorofenil)-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,25
19		5-(4-clorofenil)-N-(3-(metilsulfonil)bencil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	3,18
20		5-(4-clorofenil)-N-(ciclopropilmetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	4,24
21		5-(4-clorofenil)-N-(2-metoxietil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	4,60
22		5-(3-metoxifenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,93

23		5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	5,73
24		3-carbamoyl-1,7-naftiridin-5-carboxilato de metilo	3,20
25		5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	4,41
26		5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	2,09
27		5-(6-cloropiridin-3-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	1,08
28		5-(2,4-diclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida	0,46

Se pueden usar los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Por ejemplo, los vehículos adecuados para cápsulas

de gelatina blanda son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, habitualmente no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, son agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios, por ejemplo, son aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También todavía pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, como lo es un procedimiento para su producción, que comprende proporcionar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones lo más preferentes de acuerdo con la presente invención son las que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, el tratamiento o prevención de la depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y diabetes.

La dosis puede variar en límites amplios y, por supuesto, se tiene que ajustar a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se puede administrar la dosificación diaria como dosis única o en dosis divididas y, además, también se puede exceder el límite superior cuando se encuentre indicado.

Formulación de comprimidos (granulación por vía húmeda)

<u>Elemento</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
- Secar el granulado a 50 °C.
- Pasar el granulado a través de un equipo de molienda adecuado.
- Añadir el elemento 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas

<u>Elemento</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

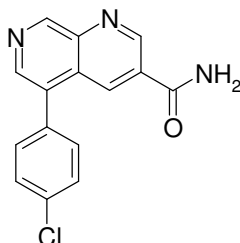
Procedimiento de fabricación

- Mezclar los elementos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.

2. Añadir los elementos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Cargar en una cápsula adecuada.

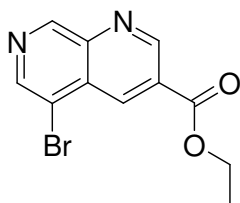
5 **Ejemplo1**

5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



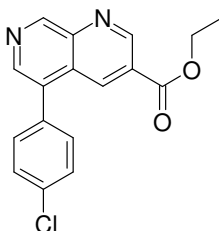
10

a) 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo



- 15 Se agitaron 1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (CAS949922-44-5, 50,0 mg, 247 μmol) y N-bromosuccinimida (52,8 mg, 297 μmol) en ácido acético (3 ml) a 80 °C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 30:70 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (62 mg, 89 %). EM: m/e = 281,2, 283,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

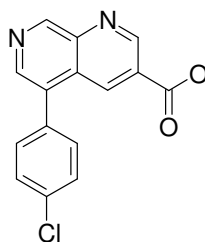
20 b) 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo



- 25 Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (55 mg, 196 μmol) y ácido 4-clorofenilborónico (30,6 mg, 196 μmol), y carbonato de cesio (70,1 mg, 215 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (7,16 mg, 9,78 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 minutos. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 20:80 a 100:0) y trituración con éter dietílico/pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro (54 mg, 88 %). EM: m/e = 313,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

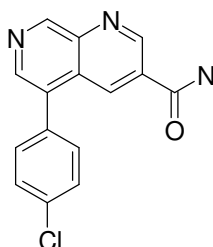
c) Ácido 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxílico



- 35 Se combinó 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 160 μmol) con dioxano (6 ml) para dar una solución marrón claro. Se añadió hidróxido de litio (4,59 mg, 192 μmol) en agua (1 ml) y se agitó la mezcla a

temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío, se vertió en agua (10 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (24 mg, 53 %). EM: m/e = 285,4 [M+H]⁺.

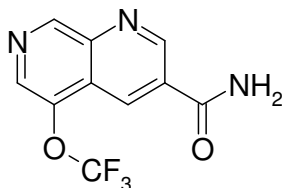
5 d) 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



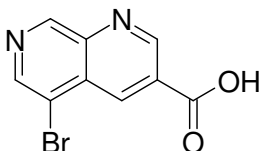
10 Se agitó una mezcla de ácido 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (240 mg, 843 μmol), 1,1'-carbonildiimidazol (137 mg, 843 μmol) en diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidróxido de amonio acuoso (25 %, 40 ml, 1,03 mol) y se continuó la agitación durante 1 hora. La extracción con agua/diclorometano y cromatografía con acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (55 mg, 23 %). EM: m/e = 284,5 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 2**

5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

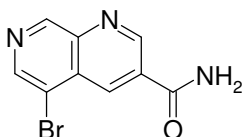


20 a) Ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico



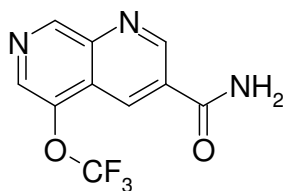
25 Se combinó 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1,893 g, 6,73 mmol) con dioxano (100 ml) para dar una solución marrón claro. Se añadió hidróxido de litio (194 mg, 8,08 mmol) en agua (16,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío y se vertió en agua. Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 2 N. Se filtró y secó el precipitado para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (1,55 g, 91 %). EM: m/e = 253,4, 255,3 [M+H]⁺.

30 b) 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida



35 Se agitó una mezcla de ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico (1,00 g, 3,95 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (641 mg, 3,95 mmol) en diclorometano (188 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidróxido de amonio acuoso (25 %, 143 ml, 3,7 mol) y se continuó la agitación durante 2 horas. La extracción con agua/diclorometano y trituración con metanol (0,5 ml) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (435 mg, 44 %). EM: m/e = 252,4, 254,4 [M+H]⁺.

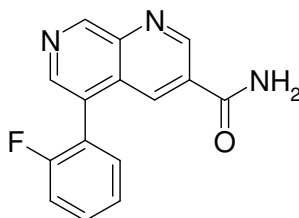
40 c) 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μ mol) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (32,7 mg, 159 μ mol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μ mol) en dioxano (5 ml) y agua (0,6 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μ mol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 minutos. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (25 mg, 47 %). EM: m/e = 334,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

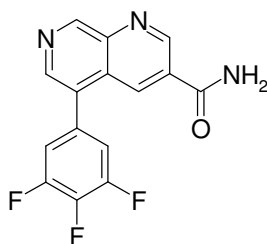
5-(2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μ mol) y ácido 2-fluorofenilborónico (22,2 mg, 159 μ mol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μ mol) en dioxano (5 ml) y agua (0,6 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μ mol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 minutos. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro (40 mg, 94 %). EM: m/e = 268,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

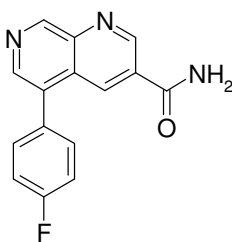
5-(3,4,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μ mol) y ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico (27,9 mg, 159 μ mol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μ mol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μ mol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 minutos. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (25 mg, 52 %). EM: m/e = 304,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

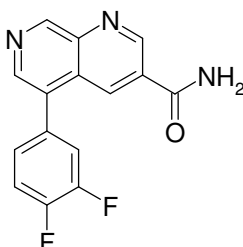
5-(4-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (22,2 mg, 159 μmol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,6 ml),
 5 dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 minutos. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (29 mg, 68 %). EM: m/e = 268,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 6

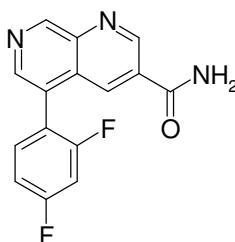
5-(3,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



15 Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μmol) y ácido 3,4-difluorofenilborónico (25,1 mg, 159 μmol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,6 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 minutos. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino
 20 (35 mg, 77 %). EM: m/e = 286,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

25 5-(2,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

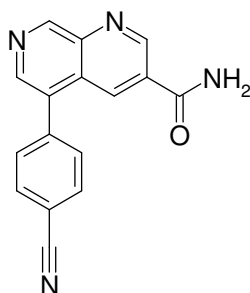


30 Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μmol) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (25,1 mg, 159 μmol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,6 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (42 mg, 93 %). EM: m/e = 286,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Ejemplo 8

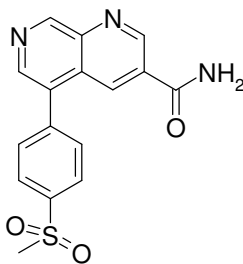
5-(4-cianofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μmol) y ácido 4-cianofenilborónico (23,3 mg, 159 μmol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,6 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (25 mg, 57 %). EM: m/e = 275,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

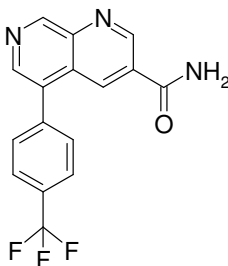
5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μmol) y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (31,7 mg, 159 μmol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,6 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (37 mg, 71 %). EM: m/e = 328,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

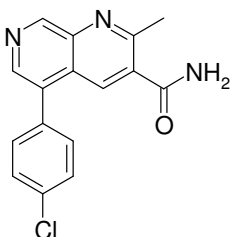
5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



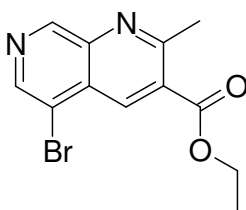
Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (20 mg, 79,3 μmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (15,1 mg, 79,3 μmol), y carbonato de cesio (28,4 mg, 87,3 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (2,9 mg, 3,97 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (18 mg, 72 %). EM: m/e = 318,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

5-(4-clorofenil)-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida

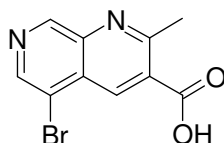


a) 5-bromo-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo



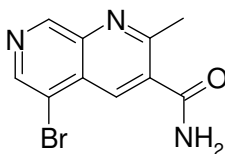
Se calentó 2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (CAS55234-62-3, 760 mg, 3,51 mmol) y N-bromosuccinimida (751 mg, 4,22 mmol) en ácido acético (50 ml) a 80 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 0:100 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (266 mg, 26%). EM: m/e = 295,3, 297,3 [M+H]⁺.

b) Ácido 5-bromo-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxílico



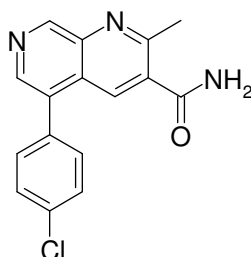
Se combinó 5-bromo-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (260 mg, 881 μmol) con dioxano (30 ml) para dar una solución marrón claro. Se añadió hidróxido de litio (25,3 mg, 1,06 mmol) en agua (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío, se vertió en agua (10 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N. Se filtró y secó al vacío el precipitado para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (215 mg, 91 %). EM: m/e = 267,3, 269,2 [M+H]⁺.

c) 5-bromo-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se agitó una mezcla de ácido 5-bromo-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxílico (210 mg, 786 μmol), 1,1'-carbonildiimidazol (127 mg, 786 μmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidróxido de amonio acuoso (25 %, 3,0 ml, 77 mol) y se continuó la agitación durante 1 hora. La extracción con agua/diclorometano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (154 mg, 74 %). EM: m/e = 266,3, 268,3 [M+H]⁺.

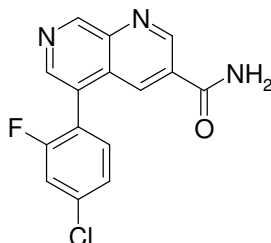
d) 5-(4-clorofenil)-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 376 μmol) y ácido 4-clorofenilborónico (58,8 mg, 376 μmol), y carbonato de cesio (135 mg, 413 μmol) en dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml),
 5 dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (13,7 mg, 18,8 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 20:80 a 100:0) y trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (69 mg, 62 %). EM: m/e = 298,4 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 12

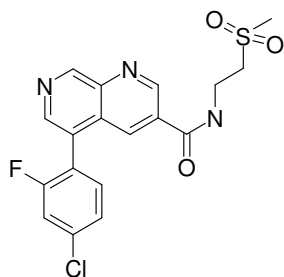
5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



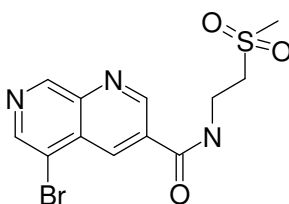
15 Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (40 mg, 159 μmol) y ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (27,7 mg, 159 μmol), y carbonato de cesio (56,9 mg, 175 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,6 ml),
 20 dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,81 mg, 7,93 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 20:80 a 100:0) y trituración con éter dietílico/pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (41 mg, 86 %). EM: m/e = 302,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

25 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



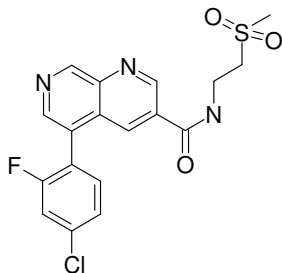
30 a) 5-bromo-N-(2-(metilsulfonyl)etil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico (500 mg, 1,98 mmol) en diclorometano (30 ml) con 3 gotas de dimetilformamida. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2,51 g, 1,73 ml, 19,8 mmol) bajo enfriamiento. Se agitó la

mezcla durante 30 minutos a 0 °C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío. Se suspendió en diclorometano (30 ml) y se añadió a 0 °C a una mezcla de clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina (315 mg, 1,98 mmol) y trietilamina (420 mg, 578 µl, 4,15 mmol) en diclorometano (30 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 2 horas. La extracción con diclorometano/agua y trituración con acetato de etilo (5 ml) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro (470 mg, 66 %). EM: m/e = 358,4, 360,4 [M+H]⁺.

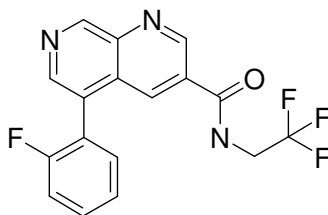
b) 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



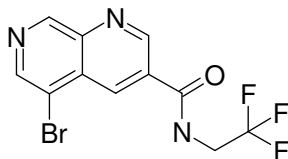
Se añadió a una suspensión de 5-bromo-N-(2-(metilsulfonil)etil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 279 µmol) y ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (48,7 mg, 279 µmol), y carbonato de cesio (100 mg, 307 µmol) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (10,2 mg, 14,0 µmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico/pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (60 mg, 53 %). EM: m/e = 408,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

5-(2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

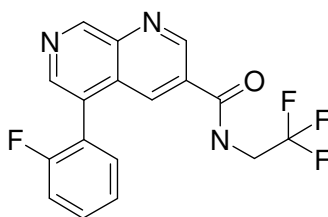


a) 5-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se combinó ácido 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxílico (300 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (20 ml) con 3 gotas de dimetilformamida. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (752 mg, 519 µl, 5,93 mmol) bajo enfriamiento. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío. Se suspendió en diclorometano (30 ml) y se añadió a 0 °C a una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanamina (117 mg, 1,19 mmol) y trietilamina (252 mg, 347 µl, 2,49 mmol) en diclorometano (20 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1 hora. La extracción con diclorometano/agua y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro (230 mg, 58 %). EM: m/e = 334,3, 336,3 [M+H]⁺.

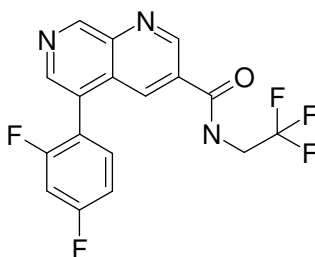
b) 5-(2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 299 μ mol) y ácido 2-fluorofenilborónico (41,9 mg, 299 μ mol), y carbonato de cesio (107 mg, 329 μ mol) en dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (11,0 mg, 15,0 μ mol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico/pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (101 mg, 97 %). EM: m/e = 350,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

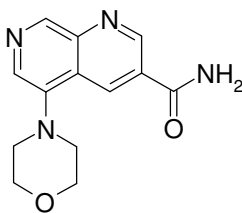
5-(2,4-difluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



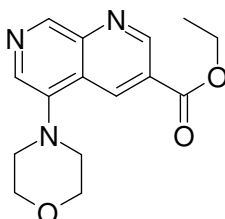
Se añadió a una suspensión de 5-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 299 μ mol) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (47,3 mg, 299 μ mol), y carbonato de cesio (107 mg, 329 μ mol) en dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (11,0 mg, 15,0 μ mol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico/pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (86 mg, 78 %). EM: m/e = 368,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxamida



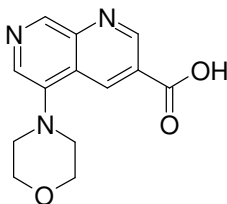
a) 5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxilato (500 mg, 1,78 mmol) y acetato de paladio (II) (39,9 mg, 178 μ mol) y (1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(difenilfosfina) (BINAP, 222 mg, 356 μ mol), y carbonato de cesio (1,74 g, 5,34 mmol) en tolueno (30 ml), morfolino (232 mg, 2,67 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 15 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 20:80 a

100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (496 mg, 97 %). EM: m/e = 288,5 [M+H]⁺.

b) Ácido 5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxílico

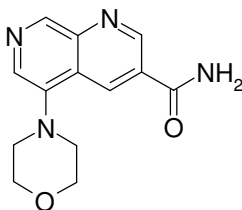


5

Se combinó etil-5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxilato (495 mg, 1,72 mmol) con dioxano (20 ml) para dar una solución amarilla. Se añadió hidróxido de litio (49,5 mg, 2,07 mmol) en agua (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío, se vertió en agua (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N. Se secó al vacío el precipitado para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (415 mg, 93 %). EM: m/e = 260,4 [M+H]⁺.

10

c) 5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxamida



15

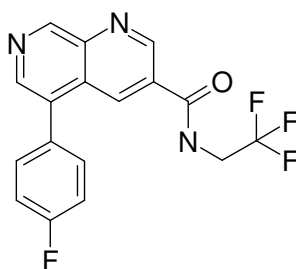
Se agitó una mezcla de ácido 5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxílico (200 mg, 771 μmol), 1,1'-carbonildiimidazol (125 mg, 771 μmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidróxido de amonio acuoso (25 %, 3,0 ml, 77 mol) y se continuó la agitación durante la noche. La extracción con agua/diclorometano y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 40:60 a 100:0 y, a continuación, HPLC preparativa, fase inversa de C18, agua (ácido fórmico al 0,1 %)/acetonitrilo = 80:20 a 98:2) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (7 mg, 4 %). EM: m/e = 259,4 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 17

25

5-(4-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



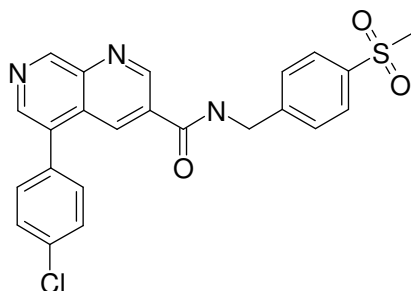
Se añadió a una suspensión de 5-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida (115 mg, 293 μmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (40,9 mg, 293 μmol), y carbonato de cesio (105 mg, 322 μmol) en dioxano (18 ml) y agua (1,8 ml), dicloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) (10,7 mg, 14,6 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) y trituración con éter dietílico/pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (45 mg, 44 %). EM: m/e = 350,4 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 18

5-(4-clorofenil)-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

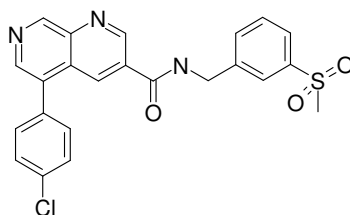
40



Se combinó ácido 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (34 mg, 119 μ mol) en diclorometano (10 ml) con 2 gotas de dimetilformamida. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (75,8 mg, 52,3 μ l, 597 μ mol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío. Se suspendió en diclorometano (10 ml) y se añadió a 0 °C a una mezcla de clorhidrato de (4-(metilsulfonil)fenil)metanamina (26,5 mg, 119 μ mol) y trietilamina (37,5 mg, 51,6 μ l, 370 μ mol) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1 hora. La extracción con diclorometano/agua y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (25 mg, 46 %). EM: m/e = 452,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

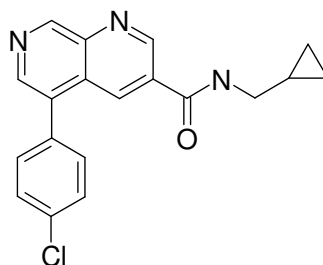
5-(4-clorofenil)-N-(3-(metilsulfonil)encil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



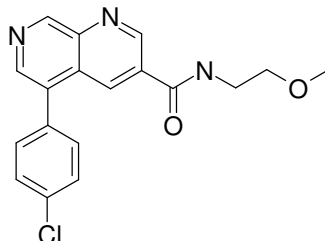
Se combinó ácido 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (70 mg, 246 μ mol) en diclorometano (20 ml) con 2 gotas de dimetilformamida. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (156 mg, 108 μ l, 1,23 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío. Se tomó en diclorometano (20 ml) y se añadió a 0 °C a una mezcla de (3-(metilsulfonil)fenil)metanamina (45,5 mg, 246 μ mol) y trietilamina (77,1 mg, 106 μ l, 762 μ mol) en diclorometano (20 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos a 0 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1 hora. La extracción con diclorometano/agua y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (62 mg, 56 %). EM: m/e = 452,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

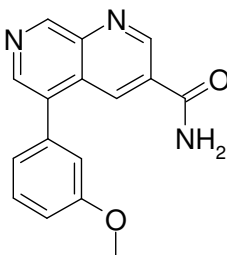
5-(4-clorofenil)-N-(ciclopropilmetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



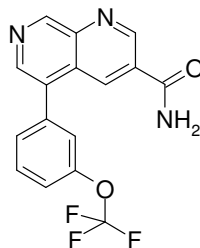
Se combinó ácido 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (100 mg, 351 μ mol) en diclorometano (30 ml) con 3 gotas de dimetilformamida. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (223 mg, 154 μ l, 1,76 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío. Se suspendió en diclorometano (30 ml) y se añadió a 0 °C a una mezcla de ciclopropilmetanamina (25,0 mg, 30,5 μ l, 351 μ mol) y trietilamina (110 mg, 152 μ l, 1,09 mmol) en diclorometano (30 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos a 0 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1 hora. La extracción con diclorometano/agua y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (111 mg, 94 %). EM: m/e = 338,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 21**5-(4-clorofenil)-N-(2-metoxietil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida**

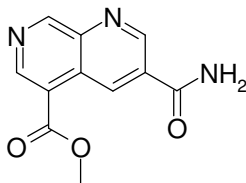
Se combinó ácido 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (70 mg, 246 μ mol) en diclorometano (10 ml) con 3 gotas de dimetilformamida. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (156 mg, 108 μ l, 1,23 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0 °C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío. Se suspendió en diclorometano (20 ml) y se añadió a 0 °C a una mezcla de 2-metoxietanamina (22,2 mg, 25,4 μ l, 295 μ mol) y trietilamina (74,6 mg, 103 μ l, 738 μ mol) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos a 0 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1 hora. La extracción con diclorometano/agua y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (71 mg, 85 %). EM: m/e = 342,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 22**5-(3-metoxifenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida**

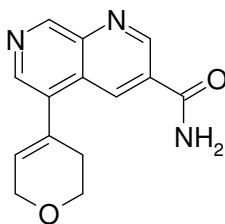
Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (60 mg, 238 μ mol) y ácido 3-metoxifenilborónico (36,2 mg, 238 μ mol), y carbonato de cesio (85,3 mg, 262 μ mol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (8,71 mg, 11,9 μ mol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) y trituración con éter dietílico/pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (60 mg, 90 %). EM: m/e = 280,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 23**5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida**

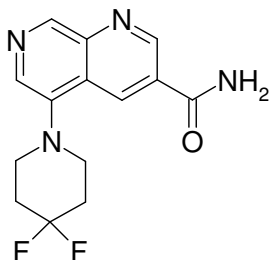
Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (60 mg, 238 μ mol) y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (49,0 mg, 238 μ mol), y carbonato de cesio (85,3 mg, 262 μ mol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (8,71 mg, 11,9 μ mol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) y trituración con éter dietílico/pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (68 mg, 86 %). EM: m/e = 334,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 24**3-carbamoyl-1,7-naftiridin-5-carboxilato de metilo**

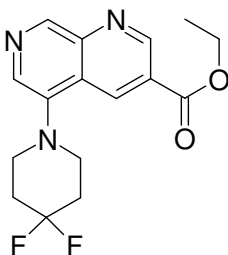
Se combinó una solución de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 397 μmol) y trietilamina (80,3 mg, 111 μl , 793 μmol) en metanol (5 ml) y acetato de etilo (5,00 ml) en un reactor de acero (35 ml) en atmósfera de argón con dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (14,5 mg, 19,8 μmol). Se purgó 3 veces el reactor con monóxido de carbono (1 MPa (10 bar)) y, a continuación, se fijó en atmósfera de monóxido de carbono (5 MPa (50 bar)) y se calentó a 110 $^{\circ}\text{C}$. Después de 2 horas, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (65 mg, 71 %). EM: m/e = 232,4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Ejemplo 25**5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida**

Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (100 mg, 397 μmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (83,3 mg, 397 μmol), y carbonato de cesio (142 mg, 436 μmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (14,5 mg, 19,8 μmol). Se agitó la mezcla a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 100:0 a 50:50) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (45 mg, 44 %). EM: m/e = 256,3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

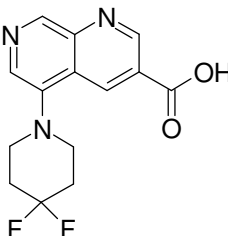
Ejemplo 26**5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida**

a) 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo



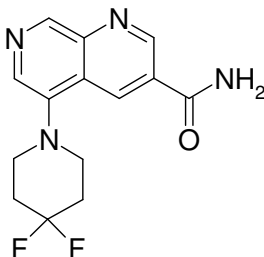
5 Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,78 mmol) y acetato de paladio (II) (39,9 mg, 178 μ mol) y (1,1'-binaftalen-2,2'-diil)bis(difenilfosfina) (222 mg, 356 μ mol), y carbonato de cesio (1,74 g, 5,34 mmol) en tolueno (30 ml), 4,4-difluoropiperidina (215 mg, 1,78 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 15 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 20:80 a 100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (452 mg, 79 %). EM: m/e = 322,4 $[M+H]^+$.

10 b) Ácido 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxílico



15 Se combinó 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (445 mg, 1,38 mmol) con dioxano (20 ml) para dar una suspensión amarilla. Se añadió hidróxido de litio (39,8 mg, 1,66 mmol) en agua (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción en bruto al vacío, se vertió en agua (15 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se filtró y secó el precipitado para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (285 mg, 70 %). EM: m/e = 292,5 $[M-H]^-$.

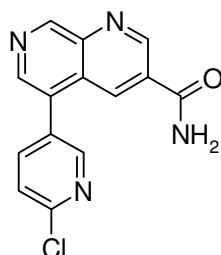
20 c) 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



25 Se agitó una mezcla de ácido 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (280 mg, 955 μ mol) y 1,1'-carbonyldiimidazol (325 mg, 2,00 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio (255 mg, 4,77 mmol) y trietilamina (483 mg, 665 μ l, 4,77 mmol) y se continuó la agitación durante 2 horas. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 50:50 a 100:0) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (144 mg, 52 %). EM: m/e = 293,4 $[M+H]^+$.

30 **Ejemplo 27**

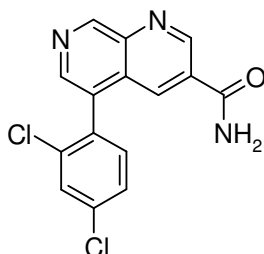
5-(6-cloropiridin-3-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (70 mg, 278 μmol) y ácido 6-cloropiridin-3-ilborónico (43,7 mg, 278 μmol), y carbonato de cesio (99,5 mg, 305 μmol) en dioxano (10 ml) y agua (1,0 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (10,2 mg, 13,9 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (65 mg, 82 %). EM: m/e = 285,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

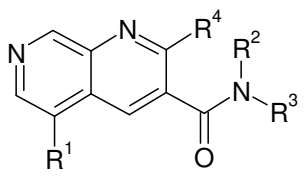
5-(2,4-diclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



Se añadió a una suspensión de 5-bromo-1,7-naftiridin-3-carboxamida (70 mg, 278 μmol) y ácido 2,4-diclorofenilborónico (53,0 mg, 278 μmol), y carbonato de cesio (99,5 mg, 305 μmol) en dioxano (10 ml) y agua (1,0 ml), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (10,2 mg, 13,9 μmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. La eliminación del disolvente mediante destilación y cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (79 mg, 90 %). EM: m/e = 318,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

R^1 es fenilo o piridinilo, que están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, ciano o $S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} , o es morfolinilo, dihidropiraniilo o piperidinilo, en la que piperidinilo está sustituido opcionalmente con halógeno o es $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, $-(CH_2)_n-S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n$ -alcoxi C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

n es 0, 1 o 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 es fenilo o piridinilo, que están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, ciano o $S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} .

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, siendo los compuestos

5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(3,4,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(3,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(2,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-cianofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-clorofenil)-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(2,4-difluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

- 5-(4-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5 5-(4-clorofenil)-N-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-clorofenil)-N-(3-(metilsulfonyl)bencil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-clorofenil)-N-(ciclopropilmetil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 10 5-(4-clorofenil)-N-(2-metoxietil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(3-metoxifenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 15 5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(6-cloropiridin-3-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida o
- 5-(2,4-diclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida.
- 20 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 es morfolinilo, dihidropiranilo o piperidinilo, en el que piperidinilo está sustituido opcionalmente con halógeno.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, siendo los compuestos
- 25 5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 3-carbamoyl-1,7-naftiridin-5-carboxilato de metilo
- 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida o
- 30 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida.
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^2 y R^3 son ambos hidrógeno.
- 35 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, siendo los compuestos
- 5-(4-clorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 40 5-(2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(3,4,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 45 5-(4-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(3,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(2,4-difluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 50 5-(4-cianofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 55 5-(4-clorofenil)-2-metil-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 60 5-morfolin-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(3-metoxifenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
- 65 3-carbamoyl-1,7-naftiridin-5-carboxilato de metilo

5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

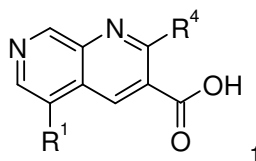
5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

5-(6-cloropiridin-3-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida o

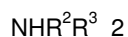
5-(2,4-ciclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida.

8. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el procedimiento

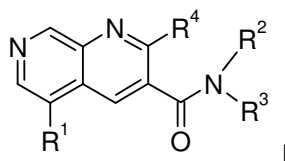
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

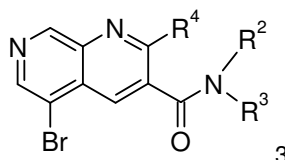


para dar un compuesto de fórmula

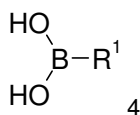


y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

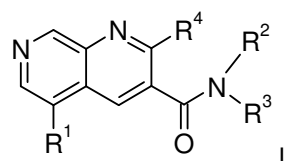
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula



y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento de esquizofrenia, trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, depresión, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, envejecimiento normal, epilepsia, degeneración de la retina, traumatismo craneoencefálico, lesión de la médula espinal, trastorno de estrés postraumático, trastorno de angustia, enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, disfunción cognitiva inducida por quimioterapia, síndrome de Down, trastornos del espectro autista, hipoacusia, acúfenos, ataxia espinocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, apoplejía, radioterapia, estrés crónico, neuropatía óptica o degeneración macular, consumo excesivo de drogas neuroactivas, seleccionadas de alcohol, opiáceos, metanfetamina, fenciclidina y cocaína.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, depresión, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, envejecimiento normal, epilepsia, degeneración de la retina, traumatismo craneoencefálico, lesión de la médula espinal, trastorno de estrés postraumático, trastorno de angustia, enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, disfunción cognitiva inducida por quimioterapia, síndrome de Down, trastornos del espectro autista, hipoacusia, acúfenos, ataxia espinocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, apoplejía, radioterapia, estrés crónico, neuropatía óptica o degeneración macular, consumo excesivo de drogas neuroactivas, seleccionadas de alcohol, opiáceos, metanfetamina, fenciclidina y cocaína.