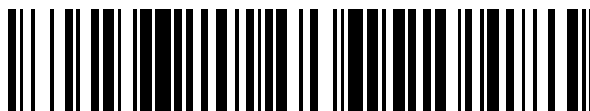


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 720**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/US2012/071434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13109388**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12865937 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2753329**

54 Título: **Derivados de 1,5-naftiridina como inhibidores de MELK**

30 Prioridad:

**19.01.2012 US 201261588496 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.11.2017**

73 Titular/es:

**ONCOTHERAPY SCIENCE, INC. (100.0%)  
2-1 Sakado 3-chome Takatsu-ku  
Kawasaki-shi Kanagawa 213-0012, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUO, YO;  
HISADA, SHOJI;  
NAKAMURA, YUSUKE;  
AHMED, FERYAN;  
WALKER, JOEL R. y  
HUNTLEY, RAYMOND**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 642 720 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 1,5-naftiridina como inhibidores de MELK

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un derivado de 1,5-naftiridina que tiene una actividad inhibidora contra MELK, a un método para la preparación del mismo y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto como un ingrediente activo.

**Técnica anterior**

10 La MELK, cremallera de leucina embrionaria materna cinasa, fue identificada previamente como un nuevo miembro de la familia de snfl/AMPK serina-treonina cinasas que estaba implicado en el desarrollo embrionario de los mamíferos (Heyer BS y cols., Dev Dyn. agosto 1999 215(4):344-51). Se mostró que el gen representa un papel importante en la renovación de células madre (Nakano I y cols., J Cell Biol. 1 de agosto de 2005, 170(3):413-27), el avance del ciclo celular (Blot J y cols., Dev Biol. 15 de enero de 2002, 241(2):327-38; Seong HA y cols., Biochem J. 1 de febrero de 2002, 361 (Pt 3):597-604) y el preempalme de ARNm (Vulsteke V y cols., J Biol Chem. 5 de marzo de 2004, 279(10):8642-7. Epub 29 de diciembre de 2003). Además, a través del análisis del perfil de expresión génica usando una micromatriz de ADNc de genoma completo que contiene 23.040 genes, se mostraba recientemente que MELK era regulada al alza en el cáncer de mama (Lin ML y cols., Breast Cancer Res. 2007; 9 (1):R17, documentos WO2006/016525, WO2008/023841). De hecho, la MELK es regulada al alza en varias células cancerosas, por ejemplo células cancerosas de pulmón, vejiga urinaria, linfoma y cáncer de cuello uterino (véanse los documentos WO2004/031413, WO2007/013665 y WO2006/085684). El análisis por transferencia Northern sobre múltiples tejidos humanos y líneas celulares cancerosas demostró que la MELK se sobreexpresaba en un nivel significativamente alto en una gran mayoría de cánceres de mama y líneas celulares de cáncer de mama, pero no se expresaba en órganos vitales normales (corazón, hígado, pulmón y riñón) (documento WO2006/016525). Por otra parte, se observó que la supresión de la expresión de MELK por ARNsi inhibía significativamente el crecimiento de células de cáncer de mama humano. Según esto, se considera que la MELK es una diana adecuada para la terapia del cáncer en el tratamiento de una amplia serie de tipos de cáncer.

25 El documento WO 2010/038165 trata de compuestos de una fórmula (I) específica y de sales de los mismos, y de su uso como inhibidores de PI3-Ka y/o inhibidores dobles de PI3-Ka/mTOR.

30 El documento WO 2007/119046 (A1) se refiere a compuestos de quinolina de una fórmula IA o IB específica: o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que poseen actividad de CSF 1R cinasa y según eso son útiles como agentes anticancerosos.

35 El documento WO2012/016082 (A1) es un documento publicado a posteriori según el Artículo 54(3) EPC y está relacionado con derivados de quinolina de una fórmula formula específica (I) y a inhibidores de MELK que contienen los mismos.

40 Zhang y cols., Nature Reviews Cancer 9, 28-39 (enero de 2009) revisan inhibidores de cinasa para el uso como agentes anticancerosos y analizan específicamente los retos actuales de la especialidad, tales como el diseño de inhibidores selectivos y el desarrollo de estrategias para vencer mutaciones de resistencia. Esta revisión proporciona una amplia visión de conjunto de algunos de los enfoques usados actualmente para descubrir y caracterizar nuevos inhibidores de cinasas.

45 T. K. Sawyer, Expert Opinion on Investigational Drugs Volumen 13, Edición 1, 2004, páginas 1-19 analiza inhibidores de proteína cinasas como agentes contra metástasis del cáncer.

50 El documento US 2011/150831 se refiere a moduladores de cinasas del tipo de la naftiridina y a la preparación y el uso de los mismos como medicamentos para la modulación de procesos de transducción de señales celulares mal dirigidos, en particular para influir en la función de tirosina y serina/treonina cinasas y para el tratamiento de tumores malignos o benignos y otros trastornos basados en la proliferación celular patológica, tales como, por ejemplo, reestenosis, psoriasis, arteriosclerosis y cirrosis hepática.

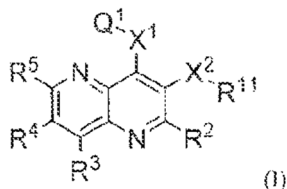
El documento US 2010/179143 está relacionado con un método para inhibir la actividad/la función de PI3 cinasas usando derivados de naftiridina.

**55 Sumario de la invención**

Los presentes inventores han tratado de desarrollar un inhibidor eficaz de MELK y han encontrado que un compuesto puede inhibir selectivamente la actividad de MELK.

La presente invención se refiere a los siguientes (1) a (24).

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

- 5  $X^1$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo,  $-NR^{12}$ -,  $-O$ -, y  $-S$ -;
- $R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  y cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ ;
- $Q^1$  se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo  $C_6$ - $C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros, (cicloalquil( $C_3$ - $C_{10}$ ))-alquilo( $C_1$ - $C_6$ ), (aril( $C_6$ - $C_{10}$ ))-alquilo( $C_1$ - $C_6$ ), (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquilo( $C_1$ - $C_6$ ) y (heterociclil no aromático de 3 a 10 miembros)-alquilo( $C_1$ - $C_6$ ); en donde  $Q^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^1$ ;
- 10  $X^2$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CO$ -,  $-S$ -,  $-SO$ - y  $-SO_2$ -;
- $R^{11}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo  $C_6$ - $C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde  $R^{11}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^2$ ;
- 15  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo  $C_6$ - $C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^3$ ;
- $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y alquilo  $C_1$ - $C_6$ ;
- 20  $A^1$  y  $A^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano,  $-COOR^{13}$ ,  $-CONR^{14}R^{15}$ , formilo, (alquil  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , alquinilo  $C_2$ - $C_6$ , nitro,  $-NR^{16}R^{17}$ ,  $-OR^{18}$ ,  $-S(O)_nR^{19}$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo  $C_6$ - $C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilcarbonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^4$ ;
- 25  $A^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , carboxi, formiloxi, (alquil  $C_1$ - $C_6$ )carboniloxi, hidroxí, alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , amino, alquil( $C_1$ - $C_6$ )-amino y di(alquil  $C_1$ - $C_6$ )amino;
- $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , alquinilo  $C_2$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo  $C_6$ - $C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^4$ ; o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^4$ ;
- 30  $R^{16}$  y  $R^{18}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , alquinilo  $C_2$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo  $C_6$ - $C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros y  $-COR^{20}$ ; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^4$ ;
- 35  $R^{17}$  se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo  $C_1$ - $C_6$  que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^4$ ; o  $R^{16}$  y  $R^{17}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está
- 40 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^4$ ;

R<sup>19</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>;

5 R<sup>20</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>;

n es un número entero seleccionado independientemente de 0 a 2;

10 A<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, -COOR<sup>21</sup>, -CONR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, formilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, -OR<sup>26</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>27</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

15 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>; o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

20 R<sup>24</sup> y R<sup>26</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros y -COR<sup>28</sup>, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

25 R<sup>25</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>; o R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

30 R<sup>27</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

R<sup>28</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

35 A<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, -COOR<sup>31</sup>, -CONR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, formilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -OR<sup>36</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>37</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

40 R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>; o R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno,

45 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

R<sup>34</sup> y R<sup>36</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros y -COR<sup>38</sup>, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

50 R<sup>35</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>; o R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup> junto con el átomo de

nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

5 R<sup>37</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

R<sup>38</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, -NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

10 A<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, carboxi, -COOR<sup>41</sup>, -CONR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, formilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, -NR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>, -OR<sup>46</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>47</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste  
15 en un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino;

R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que  
20 consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino;

R<sup>44</sup> y R<sup>46</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros y  
-COR<sup>48</sup>;

R<sup>45</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sup>47</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R<sup>48</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros.

30 (2) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1) mencionado anteriormente, en donde Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo y piperidilo; en donde Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>1</sup>.

35 (3) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1) o (2) mencionados anteriormente, en donde X<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CO-, y -SO<sub>2</sub>-; y R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y un átomo de halógeno.

(4) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (3) mencionados anteriormente, en donde R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde el alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

40 (5) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (4) mencionados anteriormente, en donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno.

(6) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (5) mencionados anteriormente, en donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

45 (7) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (6) mencionados anteriormente, en donde R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno.

(8) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (7) mencionados anteriormente, en donde X<sup>1</sup> es -NH-.

(9) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (8) mencionados anteriormente, en donde el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino-alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino)-alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [(alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbamoilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N,N-di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino, N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil-N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, pirrolidinilo, piperidilo y piperacínilo;

en donde el resto alquilo del grupo definido como el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacínilo; y

en donde el pirrolidinilo, piperidilo y piperacínilo definido como el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacínilo.

(10) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (9) mencionado anteriormente, en donde el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, [(amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilo]amino, N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-pirrolidin-1-ilo, amino-pirrolidin-1-ilo, (pirrolidin-1-ilo)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-piperidin-1-ilo, amino-piperidin-1-ilo, hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]amino, [4-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-piperacín-1-ilo]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (piperacín-1-ilo)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pirrolidinilcarbonil-amino, (hidroxilo-pirrolidin-1-ilo)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), morfolinil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

(11) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1) mencionado anteriormente, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

1-(6-cloro-4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(dimetilamino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)metanona;

(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(dimetilamino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;

1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-4-hidroxil-5-metoxifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)-ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-6-(4-hidroxil-3-(trifluorometoxil)-fenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

2,6-dicloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;

2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;

2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol;

## ES 2 642 720 T3

- 2,6-dicloro-4-(8-((4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;
- 2,6-dicloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;
- 2-cloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;
- 2-cloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol;
- 5 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 10 2,6-dicloro-4-(8-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;
- 2-cloro-4-(8-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;
- 2-cloro-4-(8-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino-d6)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 15 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-((4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 2-cloro-4-(8-((4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 20 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 25 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;
- 1-(4-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

## ES 2 642 720 T3

- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(idrosimetil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-{4-[(dimetilamino)metil]-cicloheksilamino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-idroksietanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5 1-{6-[3,5-dicloro-4-idroksifenil]-4-[4-(morfolinometil)cicloheksilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(((2-idroksietil)(metil)amino)metil)-cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-(((2-idroksietil)(metil)amino)-metil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-difluoro-4-idroksifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 10 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-piridin-3-il)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-((dimetilamino)metil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-((4-((dimetilamino)metil)cicloheksilamino)-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 15 5-(7-acetil-8-(4-((dimetilamino)metil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-2-il)-pirimidino-2-carbonitrilo;
- 1-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-((dimetilamino)metil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(4-((dimetilamino)metil)cicloheksilamino)-6-(4-idroksi-3,5-dimetilfenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 20 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(4-aminocicloheksilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 25 1-[4-(4-aminocicloheksilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- N-(4-(3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)-cicloheksil)-2-amino-3-metilbutanamida;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(piperacin-1-ilmetil)cicloheksilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;



- (S)-1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- N-(4-((3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il)amino)ciclo-hexil)-2-aminopropanamida;
- N-(4-(3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)-ciclohexil)-2-aminopropanamida;
- 5 (S)-N-((1R,4S)-4-(3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il-amino)ciclohexil)pirrolidino-2-carboxamida;
- (S)-N-((1R,4S)-4-(3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)ciclohexil)pirrolidino-2-carboxamida;
- 1-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(pirrolidin-1-il)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 10 N-(4-(3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxi fenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)-ciclohexil)-2-amino-3-metilbutanamida;
- [6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[4-(dimetilamino)ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il](ciclopropil)metanona;
- ciclopropil[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[4-(dimetilamino)ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il]metanona;
- 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-6-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 15 (S)-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona;
- 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-6-(4-metoxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5-(7-acetil-8-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-2-il)picolinonitrilo;
- 20 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-6-(4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]metil-amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]-metil-amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxiciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxiciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 25 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{*cis*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*cis*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- (R)-1-[4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- (R)-1-[4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 30 (R)-4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona;

(R)-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;

dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{trans-4-(dimetilamino)ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona;

5 dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona;

dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona;

10 dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona;

trihidrocloruro de (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona;

trihidrocloruro de (S)-1-(4[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona;

15 dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{4-[[[(R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]ciclohexil}amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona;

dihidrocloruro de (S)-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona;

20 dihidrocloruro de (6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona;

dihidrocloruro de (6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona;

(S)-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona;

25 trihidrocloruro de (R)-1-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona;

trihidrocloruro de (R)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona;

30 dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-5-4-hidroxifenil)-4-{{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona;

dihidrocloruro de 1-[6-cloro-4-{{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(12) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (1) mencionado anteriormente, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

35 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

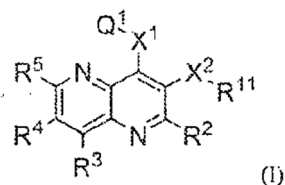
ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-((dimetilamino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il) metanona;

(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-((dimetilamino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;

- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((*trans*-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((*trans*-4-((dimetilamino)metil)-ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((*trans*-4-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;
- 5 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona;
- 1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 10 (S)-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona;
- (R)-1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- (R)-1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 (13) Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente.
- (14) Un inhibidor de MELK que comprende como un ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente.
- 20 (15) Un agente modulador de la expresión de MELK que comprende como un ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente.
- (16) Un agente antitumoral que comprende como un ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente.
- 25 (17) Un agente terapéutico y/o preventivo para una enfermedad que implica la sobreexpresión de MELK, que comprende como un ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente.
- (18) El agente terapéutico y/o preventivo según (17) mencionado anteriormente, en donde la enfermedad es cáncer.
- (19) El agente terapéutico y/o preventivo según (18) mencionado anteriormente, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga urinaria, linfoma y cáncer uterino.
- 30 (20) Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad que implica la sobreexpresión de MELK, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente a un sujeto que lo necesite.
- (21) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente para el uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que implica la sobreexpresión de MELK.

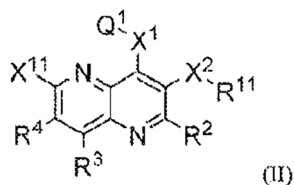
(22) Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente en la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para una enfermedad que implica la sobreexpresión de MELK.

(23) Un procedimiento para preparar un compuesto of formula (I):

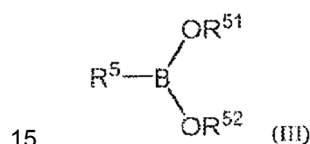


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente, en donde R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>3</sup>; y Q<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A<sup>3</sup> son los grupos que se definen en uno cualquiera de (1) a (10) mencionados anteriormente; que comprende:

10 hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):

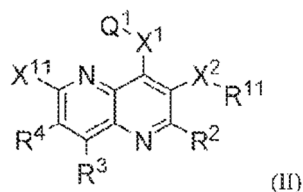


en la que Q<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los grupos que se definen anteriormente, con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores, y X<sup>11</sup> es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro; con un compuesto representado por la fórmula (III):



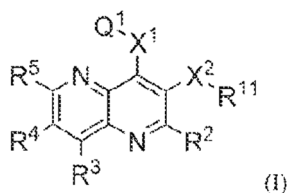
20 en la que R<sup>5</sup> es como se define anteriormente con la condición de que el grupo de R<sup>5</sup> pueda tener uno o más grupos protectores, y R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup> junto con el átomo de boro al que están unidos forman un éster de ácido borónico cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

(24) Un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde Q<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los grupos que se definen en uno de (1) a (10) mencionados anteriormente con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores, y X<sup>11</sup> es un átomo de halógeno.

25 Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

X<sup>1</sup> es -NH-;

5 Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo y piperidilo; en donde Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CO- y -SO<sub>2</sub>-;

R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y un átomo de halógeno;

10 R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en donde el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

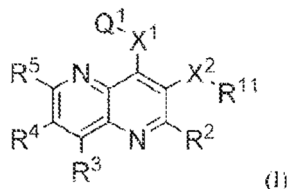
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son átomos de hidrógeno;

15 A<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbamoilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N,N-di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino, N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, pirrolidinilo, piperidilo y piperacino;

20 en donde el pirrolidinilo, piperidilo y piperacino; definidos como A<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacino; y

25 en donde el resto alquilo del grupo definido como A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacino.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde,

X<sup>1</sup> es -NH-; y Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> tal como ciclohexilo y piridilo; en donde Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>1</sup>;

35 A<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbamoilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N,N-di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino, N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, pirrolidinilo, piperidilo y piperacino;

en donde el pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo definidos como A<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo; y en donde el resto alquilo del grupo definido como A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo;

X<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CO-; y R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y un átomo de halógeno;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son átomos de hidrógeno; y

R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con un hidroxilo y dos átomos de halógeno.

En un aspecto de las definiciones de la fórmula (I) indicadas anteriormente en la presente, el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, [(amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonil]amino, N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-pirrolidin-1-ilo, amino-pirrolidin-1-ilo, (pirrolidin-1-il)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-piperidin-1-ilo, amino-piperidin-1-ilo, hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]amino, [4-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-piperacin-1-il]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (piperacin-1-il)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pirrolidinilcarbonil-amino, (hidroxilo-pirrolidin-1-il)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), morfolinil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(hidroxilo-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

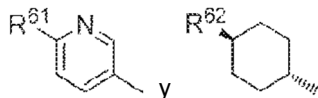
En otro aspecto, X<sup>1</sup> es -NH-; y Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> tal como ciclohexilo y piridilo; en donde Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>1</sup>;

A<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbamoil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N,N-di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino, N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo;

en donde el pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo definidos como A<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo; y

en donde el resto alquilo del grupo definido como A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo.

En otro aspecto, X<sup>1</sup> es -NH-; Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo y piridilo representados por las siguientes fórmulas:



en donde R<sup>61</sup> es amino-piperidin-1-ilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-piperidin-1-ilo y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>62</sup> se selecciona del grupo que consiste en di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En una realización, R<sup>61</sup> es 3-amino-piperidin-1-ilo y R<sup>62</sup> es dimetilamino o dimetilamino-metilo.

En un aspecto, X<sup>1</sup> es un enlace directo; y Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno tal como pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno tal como pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo y morfolinilo en el que el átomo de nitrógeno del heteroarilo o heterociclilo se une al anillo de naftiridina; en donde Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>1</sup>.

En otro aspecto más, X<sup>1</sup> es un enlace directo; y Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno tal como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno tal como pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo y morfolinilo en el que el átomo de nitrógeno del heteroarilo o heterociclilo se une al anillo de naftiridina; en donde Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>1</sup>;

5 A<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbamoil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N,N-di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino, N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, pirrolidinilo, piperidilo y piperacino;

10 en donde el pirrolidinilo, piperidilo y piperacino definidos como A<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacino; y en donde el resto alquilo del grupo definido como A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacino.

15 En un aspecto, X<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CO-; y R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y un átomo de halógeno.

En otro aspecto, X<sup>2</sup> es -CO-; y R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, hidroximetilo y ciclopropilo.

20 En un aspecto, R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con un hidroxilo y dos átomos de halógeno. En otro aspecto, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo, 3,5-difluoro-4-hidroxifenilo y 3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenilo.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

25 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;

1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;

ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]metanona;

30 (6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexilamino)-1,5-naftiridin-3-il](ciclopropil)metanona;

1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-4-hidroxilo-5-metoxifenil)-4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;

1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;

35 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(*trans*-4-[2-(dimetilamino)etil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;

1-(4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-6-[4-hidroxilo-3-(trifluoro-metoxi)fenil]-1,5-naftiridin-3-il]etanona,

2,6-dicloro-4-(8-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il]fenol);

6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexil)amino)-3-metilsulfonil-1,5-naftiridina;

6-(3-cloro-4-hidroxilo-5-metoxifenil)-4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexilamino)-3-metilsulfonil-1,5-naftiridina;

40 2,6-dicloro-4-{8-[(*trans*-4-(dimetilamino)(ciclohexilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il]fenol};

2,6-dicloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;

2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;

ES 2 642 720 T3

- 2-cloro-4-(8(4-((dimetilamino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)-etoksi)piridin-3-il-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-4-idroksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 2,6-dicloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il-amino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;
- 2-cloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il-amino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;
- 2-cloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il-amino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol;
- 10 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(*trans*-4-((dimetilamino- $d_6$ )-metil)ciclo-hexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)-etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-4-idroksifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 15 2-cloro-4-(8-(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)fenil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 20 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-il-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)-piridin-3-il-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il-amino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il(ciclopropil)metanona;
- 1-(4-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)pirimidin-5-il-amino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 25 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-{{*trans*-4-(idrossimetil)ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-idrossietanona;
- 1-{6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona;



- 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 1-{6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-[[*trans*-4-(morfolinometil)ciclohexil]-amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 1-{6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(*trans*-4-[[2-idroksietil](metil)amino]-metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il}-etanona;
- 5 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(*trans*-4-[[2-idroksietil](metil)-amino]metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il}-etanona;
- 1-(6-(3,5-difluoro-4-idroksifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 10 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-{6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-{6-[3-(metilamino)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-{4-[4-(*trans*-4-dimetilamino)metilciclohexilamino]-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 5-(7-acetil-8-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)pirimidino-2-carbonitrilo;
- 15 1-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)-metil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-idroksi-3,5-dimetil-fenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-{6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-[[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-[[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil]amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 20 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-{*trans*-4-[(4-metilpiperacin-1-il)-metil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-[[6-[3-aminopiperidin-1-il]piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-{4-[[*trans*-(4-aminociclohexil)amino]-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 1-{4-[[*trans*-(4-aminociclohexil)amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 25 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-{*trans*-4-[(4-metilpiperacin-1-il)-metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- N-(*trans*-4-[[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-4-il]-amino]ciclohexil)-2-amino-3-metilbutanamida;
- 1-{6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-[[*trans*-4-(piperacin-1-ilmetil)-ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

- N-{*trans*-4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]-ciclohexil}-2-aminopropanamida;
- N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-il-amino]ciclohexil}-2-aminopropanamida;
- (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-il-amino]ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida;
- (S)-N-(4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexil)pirrolidino-2-carboxamida;
- 5 1-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-{*trans*-4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-{6-(pirrolidin-1-il)-4-[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- N-{*trans*-4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]-ciclohexil}-2-amino-3-metilbutanamida;
- ciclopropil{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il}metanona;
- 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 10 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona;
- 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-metoxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 15 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5-(7-acetil-8-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)picolinonitrilo;
- dihidrocloruro de 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil}metil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil}-metilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 20 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({*cis*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({*cis*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (R)-1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 25 (R)-1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- 30 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- ciclopropil (6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)metanona;

(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;

1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

5 (4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)ciclopropil)metanona;

1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona;

1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

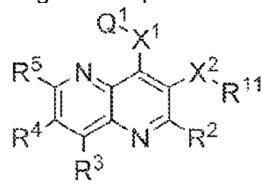
10 {4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona;

1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona;

1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-{3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil}-1,5-naftiridin-3-il}etanona;

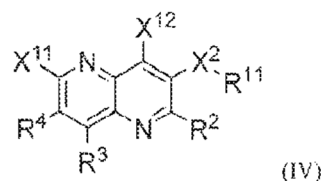
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Según un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (12) mencionados anteriormente, en donde X<sup>1</sup> es -NH-; y X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los grupos que se definen en uno cualquiera de (1) a (10) mencionados anteriormente o en las otras descripciones anteriores de la presente, que comprende:

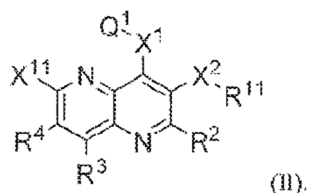
20 hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):



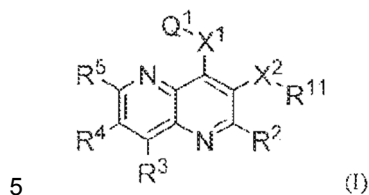
en la que X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los grupos que se definen anteriormente en la presente, con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores; y X<sup>11</sup> y X<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro; con un compuesto representado por la fórmula (V):

25 Q<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> (V)

en la que Q<sup>1</sup> es el grupo que se define anteriormente, con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores; para obtener un compuesto representado por la fórmula (II):



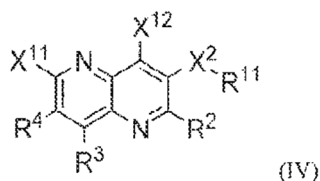
Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (11) mencionados anteriormente, en donde X<sup>1</sup> es -NH-; R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>3</sup>; y Q<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los grupos que se definen en uno cualquiera de (1) a (10) mencionados anteriormente o en las otras descripciones anteriores de la presente; que comprende:

10

hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):

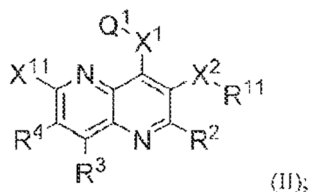


15

en la que X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los grupos que se definen anteriormente en la presente, con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores y X<sup>11</sup> y X<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro; con un compuesto representado por la fórmula (V):

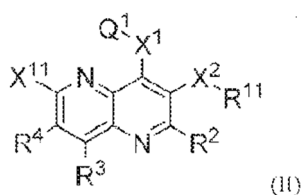


en la que Q<sup>1</sup> es el grupo que se define anteriormente en la presente, con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores; para obtener un compuesto representado por la fórmula (II):

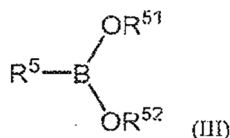


20 y

hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):



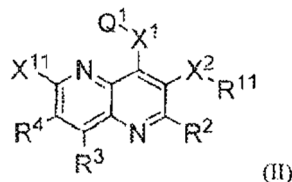
en la que  $Q^1$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los grupos que se definen anteriormente, con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores y  $X^{11}$  es un átomo de halógeno; con un compuesto representado por la fórmula (III):



en la que  $R^5$  es como se define anteriormente, con la condición de que el grupo de  $R^5$  pueda tener uno o más grupos protectores; y  $R^{51}$  y  $R^{52}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , o  $R^{51}$  y  $R^{52}$  junto con el átomo de boro al que están unidos forman un éster de ácido borónico cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ .

En un aspecto, el grupo protector para proteger  $-NH-$  y/o  $-NH_2$  se selecciona del grupo que consiste en alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. acetilo), alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), fenil(alcoxi  $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. benciloxicarbonilo), (alcoxi  $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) (p. ej. metoximetilo), fenil(alcoxi  $C_1-C_6$ )metilo (p. ej. benciloximetilo) y (fenil)alquilo( $C_1-C_6$ ) (p. ej. bencilo) y el grupo protector para proteger hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. acetilo), alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), fenil(alcoxi  $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. benciloxicarbonilo), (alcoxi  $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) (p. ej. metoximetilo), fenil(alcoxi  $C_1-C_6$ )metilo (p. ej. benciloximetilo), (fenil)alquilo( $C_1-C_6$ ) (p. ej. bencilo), tri(alquil  $C_1-C_6$ )sililo (p. ej. trimetilsililo y terc-butildimetilsililo), di(alquil  $C_1-C_6$ )fenilsililo, (alquil  $C_1-C_6$ )difenilsililo y trifenilsililo. Además, el grupo carboxilo puede estar protegido con alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej. metilo y etilo), (fenil)alquilo( $C_1-C_6$ ) (p. ej. bencilo), (alcoxi  $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) (p. ej. metoximetilo) o fenil(alcoxi  $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) (p. ej. benciloximetilo) para formar el éster correspondiente.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde  $Q^1$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los grupos que se definen en uno de (1) a (10) mencionados anteriormente, con la condición de que  $-NH-$  y/o  $-NH_2$  contenidos en los grupos puedan tener uno o más grupos protectores seleccionados del grupo que consiste en alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. acetilo), alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), fenil(alcoxi  $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej. benciloxicarbonilo), (alcoxi  $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) (p. ej. metoximetilo), fenil(alcoxi  $C_1-C_6$ )metilo (p. ej. benciloximetilo) y bencilo; y  $X^{11}$  es un átomo de halógeno.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 está compuesta por una serie de gráficos, (a)-(e), que representan la actividad antiproliferativa *in vitro* del Ejemplo de Compuesto 6. Los gráficos indican curvas de inhibición del crecimiento del Ejemplo de Compuesto 6 para diversos tipos de línea celular de cáncer humana; células (a) A549 (cáncer de pulmón), (b) T47D (cáncer de mama), (c) DU4475 (cáncer de mama) y (d) 22Rv1 (cáncer de próstata), en las que MELK se expresa intensamente, así como la línea celular (e) HT1197 (cáncer de vejiga urinaria), en la que la expresión de MELK es difícilmente detectable.

La Figure 2 está compuesta por una serie de gráficos, (a)-(h), que representan modelos de xenoinjertos de ratones que muestran la eficacia del Ejemplo 6 sobre el crecimiento de diversos xenoinjertos de cáncer humano. Ratones atímicos que tienen (a,b) MDA-MB-231 (cáncer de mama triplemente negativo), (c,d) A549 (cáncer de pulmón), (e) DU145 (cáncer de próstata) o (f) M1APaCa-2 (cáncer pancreático) fueron tratados bien con control de vehículo o bien con el Ejemplo de compuesto 6 de concentraciones dadas durante 14 días. Las dosis de administración eran (a) 20 mg/kg intravenosamente una vez cada dos días o (b) 10 mg/kg oralmente una vez al día para MDA-MB-231; (c) 1, 5 o 10 mg/kg intravenosamente una vez al día o (d) 5 o 10 mg/kg oralmente una vez al día para A549; (e) 10 mg/kg oralmente una vez al día para DU145; y (f) 10 mg/kg oralmente una vez al día para M1APaCa-2. Se muestran los volúmenes medios del tumor  $\pm$  DE ( $n = 6$  para cada grupo de tratamiento). (g) Lisados de muestras tumorales

tomadas de ratones con xenoinjertos A549 y PC-14 se inmunotransfirieron con anticuerpos anti-MELK y anti-ACTB. (h) El Ejemplo de compuesto 6 se administró a ratones atómicos que tenían PC-14 (células de cáncer de vejiga urinaria negativas a MELK) en una dosis de 10 mg/kg oralmente una vez al día. Se muestran los volúmenes medios de tumor  $\pm$  DE (n = 3 por grupo). i.v. q 2 d.; intravenosamente una vez cada dos días, i.v. q.d.; intravenosamente una vez al día, p.o. q.d.; oralmente una vez al día.

La Figura 3 está compuesta por una serie de gráficos, (a)-(f), que representan el Efecto del Ejemplo 6 sobre el peso corporal para modelos de xenoinjertos de ratones. A ratones atómicos que tenían (a,b) células MDA-MB-231 (cáncer de mama triplemente negativo positivo a MELK), (c,d) A549 (cáncer de pulmón), (e) DU 145 (cáncer de próstata) o (f) MIAPaCa-2 (cáncer pancreático) se les administró bien control de vehículo o bien Ejemplo de compuesto 6 durante 14 días. Se muestran los pesos corporales relativos medios  $\pm$  DE (n = 6 para cada grupo de tratamiento) en comparación con el peso corporal medio justo antes de la administración (día 0). Los pesos corporales relativos medios después de 14 días de la administración eran: (a) 0,93 para 20 mg/kg intravenosamente una vez cada dos días, en MDA-MB-231; (b) 0,89 para 10 mg/kg oralmente una vez al día en MDA-MB-231; (c) 1,06 para 1 mg/kg intravenosamente una vez al día, 1,03 para 5 mg/kg intravenosamente una vez al día y 1,00 para 10 mg/kg intravenosamente una vez al día en A549; (d) 0,99 para 5 mg/kg oralmente una vez al día y 0,98 para 10 mg/kg oralmente una vez al día en A549; (e) 0,96 para 10 mg/kg oralmente una vez al día en DU 145; (f) 0,97 para 10 mg/kg oralmente una vez al día en MIAPaCa-2. i.v. q. 2d; intravenosamente una vez cada dos días, i.v. q.d.; intravenosamente una vez al día, p.o. q.d.; oralmente una vez al día.

### Descripción de realizaciones

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene actividad inhibidora contra MELK, que sea útil para tratar enfermedades proliferativas tales como el cáncer y una composición farmacéutica que comprenda el compuesto. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar y/o prevenir una enfermedad proliferativa. Un objetivo adicional es proporcionar un procedimiento para preparar el compuesto.

Posteriormente en la presente, un compuesto representado por la fórmula (I) se indicará como compuesto (1). Lo mismo se aplica a los compuestos representados por los otros números de fórmula. Se debe apuntar que según se usa en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a un "grupo" es una referencia a uno o más grupos, a menos que se apunte otra cosa.

En las definiciones de cada uno de los grupos de las fórmulas indicadas anteriormente, el "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y la porción alquílica C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino", "di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino", (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo y similares significan un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. Específicamente, ejemplos del "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y la "porción alquílica C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, isopentilo, terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, neopentilo, hexilo, 1-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1-isopropilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y 3-etilbutilo, pero no se limitan a los mismos.

El "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y la porción alquénica C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> de "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y similares significan un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y de uno a tres dobles enlaces. Específicamente, ejemplos del "alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y la "porción alquénica C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen etenilo (vinilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-1-ilo (alilo) propen-2-ilo, 1-buten-1-ilo, 2-buten-1-ilo y 1,3-but-dien-1-ilo, pero no se limitan a los mismos.

El "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y la porción alquínica C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> de "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y similares significan un grupo alquino de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y de uno a tres triples enlaces. Específicamente, ejemplos del "alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y la "porción alquínica C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-il (propargilo), propin-2-ilo, 1-butin-1-ilo, 2-butin-1-ilo y 1,3-but-diin-1-ilo, pero no se limitan a los mismos.

En esta memoria descriptiva, la porción alquílica C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en cada grupo tiene la misma definición que la susodicha "porción alquílica C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" a menos que se apunte otra cosa. En caso de que un grupo contenga varias porciones alquílicas C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, las porciones alquílicas C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos específicos de "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutiloxi, terc-butiloxi, butoxi, pentiloxi y hexiloxi, pero no se limitan a los mismos.

El "alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo" se refiere a un grupo monovalente representado por -C(=O)O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Ejemplos específicos de "alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo, pero no se limitan a los mismos.

El "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo" se refiere a un grupo monovalente representado por -C(=O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Ejemplos específicos de "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo" incluyen metilcarbonilo (es decir acetilo), etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo, pero no se limitan a los mismos.

5 Ejemplos específicos de "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino" incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino y terc-butilamino, pentilamino, pero no se limitan a los mismos.

10 Las porciones alquílicas de "di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino" pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos específicos de "di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino" incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di(sec-butil)amino, di(terc-butil)amino, dipentilamino, etil(metil)amino, propil(metil)amino, isopropil(metil)amino, butil(metil)amino, isobutil(metil)amino, sec-butil(metil)amino, terc-butil(metil)amino y pentil(metil)amino, pero no se limitan a los mismos.

15 La fórmula: -S(O)<sub>n</sub>R<sup>19</sup> representa -SR<sup>19</sup> (n=0), -SOR<sup>19</sup> (n=1) y -SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> (n=2) y los ejemplos incluyen "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio" tal como metiltio, etiltio y isopropiltio, "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo" tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo y isopropilsulfonilo y "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo" tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo y isopropilsulfinilo, pero no se limitan a los mismos. Esto se aplicará a las definiciones de las fórmulas -S(O)<sub>n</sub>R<sup>27</sup> y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>37</sup>.

20 Ejemplos específicos de "un átomo de halógeno" incluyen átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

25 El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene de tres a diez átomos de carbono y a un grupo hidrocarbonado cíclico puenteado que tiene de cuatro a diez átomos de carbono que se forma cuando dos o más hidrocarburos monocíclicos saturados comparten dos o más átomos de carbono. El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" también abarca un grupo cicloalquilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático para formar un grupo bicíclico. Específicamente, ejemplos de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" incluyen grupos hidrocarbonados monocíclicos saturados tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo y grupos hidrocarbonados cíclicos puenteados tales como adamantilo, pero no se limitan a los mismos.

30 El término "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene de seis a diez átomos de carbono y abarca un grupo carbocíclico aromático condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático para formar un grupo bicíclico. Ejemplos específicos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 2,3-dihidro-1H-indenilo, pero no se limitan a los mismos.

35 El término "heteroarilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico aromático que tiene uno o más heteroátomos, preferiblemente de uno a tres heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El término "heteroarilo de 5 a 10 miembros" abarca un grupo heterocíclico aromático condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático o un anillo heterocíclico aromático o no aromático para formar un grupo bicíclico y también abarca un grupo carbocíclico aromático condensado con un anillo heterocíclico aromático o no aromático para formar un bicíclico. Ejemplos específicos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalacínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, piridopirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridilo y pirrolo[2,3-b]piridilo, pero no se limitan a los mismos. Particularmente, se prefiere tienilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridilo o pirrolo[2,3-b]piridilo.

50 El término "heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico no aromático que tiene uno o más heteroátomos, preferiblemente de uno a tres heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El término "heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros" abarca un grupo heterocíclico no aromático condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático o un anillo heterocíclico aromático o no aromático para formar un grupo bicíclico y también abarca un grupo carbocíclico no aromático condensado con un anillo heterocíclico aromático o no aromático para formar un grupo bicíclico. Ejemplos específicos incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo (incluyendo piperidino), azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperacínilo, homopiperacínilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, oxazolidinilo, morfolinil (incluyendo morfolino), tetrahidrotiofenilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, tioaxolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolidinilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-1H-tiocromanilo, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo, oxetanilo, 1,2-dihidropiridilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ilo, 2,5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, piperidin-4-espiro-3'-pirrolidin-1-ilo y isoindolilo, pero no se limitan a los mismos. En particular, se prefiere azetidínilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidilo, piperacínilo, morfolino, morfolinilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ilo, 2,5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo o piperidin-4-espiro-3'-pirrolidin-1-ilo.

El término "heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo heterocíclico aromático o no aromático que tiene un átomo de nitrógeno y uno o más heteroátomos, preferiblemente de uno a tres heteroátomos, adicionales seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El término "heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno" abarca un grupo heterocíclico condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático o un anillo heterocíclico aromático o no aromático para formar un grupo bicíclico. Ejemplos específicos incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidilo (incluyendo piperidino), azepanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piperacínilo y morfolínilo.

Ejemplos específicos de "(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" incluyen (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), a saber (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-metilo tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo y ciclooctilmetilo; 1-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-etilo tal como 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 1-cicloheptiletilo y 1-ciclooctiletilo; y 2-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-etilo tal como 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo y 2-ciclooctiletilo. Ejemplos específicos de "(aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" incluyen (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), a saber (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-metilo, tal como bencilo, 2-feniletilo y 1-feniletilo. Ejemplos específicos de (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), a saber (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-metilo tal como piridilmetilo, a saber piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo y piridin-4-ilmetilo. Ejemplos específicos de "(heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" incluyen, a saber, (heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), (heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros)-metilo tal como piperidilmetilo, a saber piperidin-1-ilmetil (es decir piperidinometilo), piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetil; piperacínilmetilo, a saber piperacín-1-ilmetilo y piperacín-2-ilmetilo; y morfolínilmetilo, a saber morfolín-2-ilmetilo, morfolín-3-ilmetilo y morfolín-4-ilmetilo (es decir morfolínometilo).

Ejemplos específicos de amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo. Ejemplos específicos de (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen (metilamino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como (metilamino)metilo, 1-(metilamino)etilo, 2-(metilamino)etilo, 1-(metilamino)propilo, 2-(metilamino)propilo, 3-(metilamino)propilo y (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino)-metilo tal como (metilamino)metilo, (etilamino)metilo, (propilamino)metilo, (isopropilamino)metilo, (butilamino)metilo, (isobutilamino)metilo, (sec-butilamino)metilo, (terc-butilamino)metilo y (pentilamino)metilo, pero no se limitan a los mismos. Ejemplos específicos de di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen (dimetilamino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como (dimetilamino)metilo, 1-(dimetilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 1-(dimetilamino)propilo, 2-(dimetilamino)propilo, 3-(dimetilamino)propilo y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-metilo tal como (dimetilamino)metilo, (dietilamino)metilo, (dipropilamino)metilo, (diisopropilamino)metilo, (dibutilamino)metilo, (diisobutilamino)metilo, [di(sec-butil)amino]metilo, [(terc-butil)amino]metilo, (dipentilamino)metilo, [etil(metil)amino]metilo, [propil(metil)amino]metilo, [isopropil(metil)amino]metilo, [butil(metil)amino]metilo, [isobutil(metil)amino]metilo, [sec-butil(metil)amino]metilo, [terc-butil(metil)amino]metilo y [pentil(metil)amino]metilo, pero no se limitan a los mismos.

Ejemplos específicos de amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen aminometoxi, 1-aminoetoxi, 2-aminoetoxi, 1-aminopropoxi, 2-aminopropoxi, 3-aminopropoxi. Ejemplos específicos de (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen (metilamino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como (metilamino)metoxi, 1-(metilamino)etoxi, 2-(metilamino)etoxi, 1-(metilamino)propoxi, 2-(metilamino)propoxi, 3-(metilamino)propoxi y (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino)-metoxi tal como (metilamino)metoxi, (etilamino)metoxi, (propilamino)metoxi, (isopropilamino)metoxi, (butilamino)metoxi, (isobutilamino)metoxi, (sec-butilamino)metoxi, (terc-butilamino)metoxi y (pentilamino)metoxi, pero no se limitan a los mismos. Ejemplos específicos de di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen (dimetilamino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como (dimetilamino)metoxi, 1-(dimetilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 1-(dimetilamino)propoxi, 2-(dimetilamino)propoxi, 3-(dimetilamino)propoxi y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-metoxi tal como (dimetilamino)metoxi, (dietilamino)metoxi, (dipropilamino)metoxi, (diisopropilamino)metoxi, (dibutilamino)metoxi, (diisobutilamino)metoxi, [di(sec-butil)amino]metoxi, [di(terc-butil)amino]metoxi, (dipentilamino)metoxi, [etil(metil)amino]metoxi, [propil(metil)amino]metoxi, [isopropil(metil)amino]metoxi, [butil(metil)amino]metoxi, [isobutil(metil)amino]metoxi, [sec-butil(metil)amino]metoxi, [terc-butil(metil)amino]metoxi y [pentil(metil)amino]metoxi, pero no se limitan a los mismos.

Ejemplos específicos de hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo. Ejemplos específicos de (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen metoxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como metoximetilo, 1-(metoxi)etilo, 2-(metoxi)etilo, 1-(metoxi)propilo, 2-(metoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-metilo tal como as (metoxi)metilo, (etoxi)metilo, (propoxi)metilo, (isopropoxi)metilo, (butoxi)metilo, (isobutoxi)metilo, (sec-butoxi)metilo, (terc-butoxi)metilo y (pentoxi)metilo; pero no se limitan a los mismos.

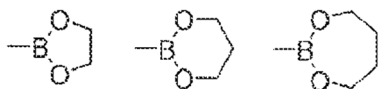
Ejemplos específicos de carboxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 1-carboxipropilo, 2-carboxipropilo y 3-carboxipropilo, pero no se limitan a los mismos. Ejemplos específicos de [(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen metoxicarbonil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como as metoxicarbonil-metilo, 1-(metoxicarbonil)etilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, 1-(metoxicarbonil)propilo, 2-(metoxicarbonil)propilo y 3-(metoxicarbonil)propil; y [(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil]-metilo tal como (metoxicarbonil)metilo, 1-(metoxicarbonil)etilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, 1-(metoxicarbonil)propilo, 2-(metoxicarbonil)propilo y 3-(metoxicarbonil)propil; pero no se limitan a los mismos.



Ejemplos específicos de carbamoil- alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 1-carbamoilpropilo, 2-carbamoilpropilo y 3-carbamoilpropilo, pero no se limitan a los mismos. Ejemplos específicos de [N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]- alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen N-metilcarbamoil- alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como N-metilcarbamoilmetilo, 1-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 1-(metilcarbamoil)propilo, 2-(N-metilcarbamoil)propilo y 3-(N-metilcarbamoil)propilo; y [N-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]-metilo tal como (N-metilcarbamoil)metilo, (N-etilcarbamoil)metilo, (N-propilcarbamoil)metilo, (N-isopropilcarbamoil)metilo, (N-butilcarbamoil)metilo, [N-(terc-butil)carbamoil]metilo y [N-(sec-butil)carbamoil]metil; pero no se limitan a los mismos. Ejemplos específicos de [N,N-di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]- alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen (N,N-dimetilcarbamoil)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como (N,N-dimetilcarbamoil)metilo, 1-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, 1-(N,N-dimetil carbamoil)propilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo y 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propil; y [N,N-di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]-metilo tal como (N,N-dimetilcarbamoil)metilo, (N,N-dietilcarbamoil)metilo, (N,N-dipropilcarbamoil)metilo, (N,N-diisopropilcarbamoil)metilo, (N,N-dibutilcarbamoil)metilo, (N,N-diisobutilcarbamoil)metilo, (N,N-di(sec-butil)carbamoil)metilo, [N,N-di(terc-butil)carbamoil]metilo, (N,N-dipentilcarbamoil)metilo, [N-etil-N-(metil)carbamoil]metilo, [N-propil-N-(metil)carbamoil]metilo, [N-isopropil-N-(metil)carbamoil]metilo, (N-butil-N-(metil)carbamoil]metilo, [N-isobutil-N-(metil)carbamoil]metilo, [N-sec-butil-N-(metil)carbamoil]metilo, [N-terc-butil-N-(metil)carbamoil]metilo y (N-pentil-N-(metil)carbamoil]metilo; pero no se limitan a los mismos.

Ejemplos específicos de (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino incluyen metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino y pentilcarbonilamino, pero no se limitan a los mismos. Ejemplos específicos de N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino incluyen N-acetil-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino tal como N-acetil-N-metilamino, N-acetil-N-etilamino, N-acetil-N-propilamino, N-acetil-N-isopropilamino, N-acetil-N-butilamino, N-acetil-N-isobutilamino, N-acetil-N-sec-butilamino, N-acetil-N-terc-butilamino y N-acetil-N-pentilamino; y N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil-N-(metil)amino tal como N-acetil-N-(metil)amino, N-etilcarbonil-N-(metil)amino, N-propilcarbonil-N-(metil)amino, N-isopropilcarbonil-N-(metil)amino, N-isobutilcarbonil-N-(metil)amino, N-terc-butilcarbonil-N-(metil)amino, N-butilcarbonil-N-(metil)amino, N-pentilcarbonil-N-(metil)amino y N-hexilcarbonil-N-(metil)amino, pero no se limitan a los mismos.

Ejemplos específicos de éster de ácido borónico cíclico de 5 a 7 miembros se indica en las siguientes fórmulas:



30 Sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) significan, por ejemplo, sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales por adición de aminoácido, o similares. Ejemplos específicos de las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreto, sulfato y fosfato, sales de ácido orgánico tales como acetato, maleato, fumarato, citrato y similares y las sales por adición de aminoácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales por adición tales como de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico o ácido glutámico. Particularmente, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen la sal de hidrocloreto, la sal de dihidrocloreto y la sal de trihidrocloreto.

40 Ejemplos de enfermedades que implican la sobreexpresión de MELK, que se pueden tratar y/o prevenir mediante composiciones farmacéuticas que comprenden como un ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, incluyen cáncer, cáncer de mama, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cuello uterino, carcinoma colangiocelular, leucemia mieloide crónica (CML), cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC), linfoma, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal y cáncer pulmonar microcítico (SCC), pero no se limitan a los mismos. Ejemplos del cáncer que se puede tratar y/o prevenir incluyen cáncer de mama, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cuello uterino, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal y SCC, pero no se limitan a los mismos.

50 El Compuesto (I) incluye compuestos que pueden tener estereoisómeros tales como regioisómeros, isómeros geométricos, isómeros ópticos y tautómeros y todos los posibles isómeros incluyendo ellos y mezclas de los mismos se incluyen en la presente invención.

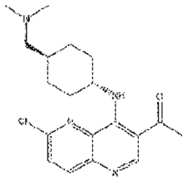
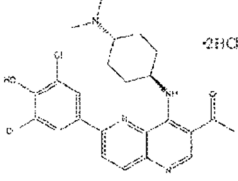
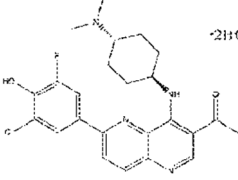
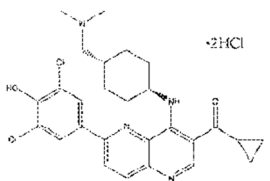
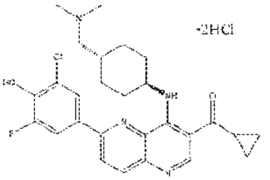
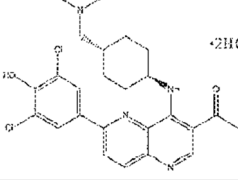
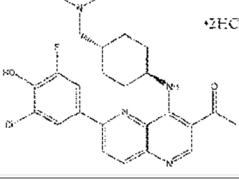
55 El Compuesto (I) también incluye compuestos que tienen uno o más isótopos o radioisótopos estables secundarios tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O y similares, que se pueden preparar en línea con procedimientos convencionales para preparar un compuesto con uno o más isótopos indicados anteriormente.

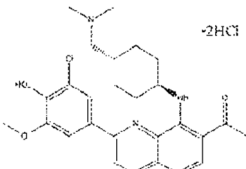
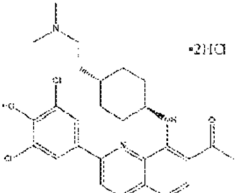
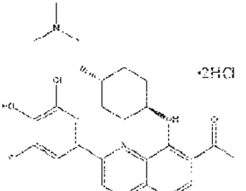
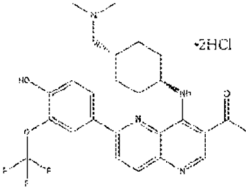
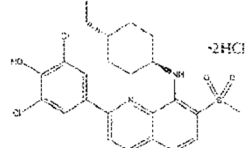
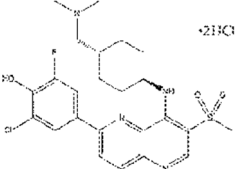
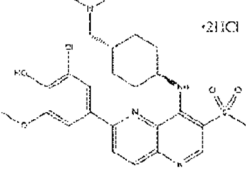
60 Por otra parte, el Compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden existir en una forma de solvato con agua (hidrato) o varios otros disolventes y estos solvatos también se incluyen en la presente invención.

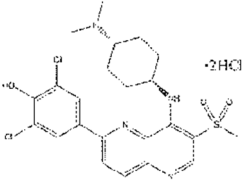
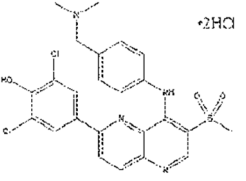
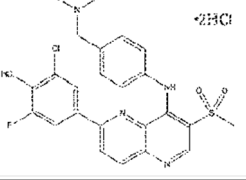
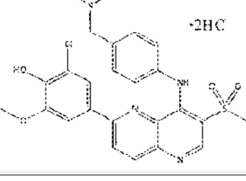
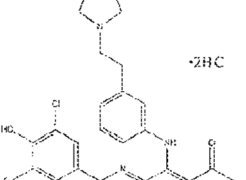
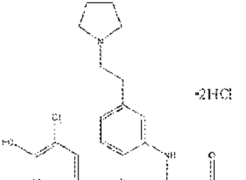
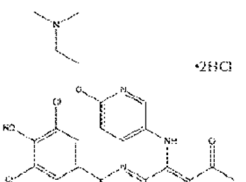
Ejemplos específicos del Compuesto (I) de la presente invención se muestran en la Tabla 1. Sin embargo, los compuestos de la presente invención no se limitan a los mismos.

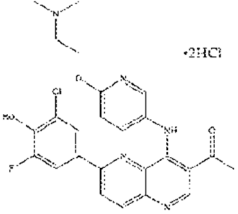
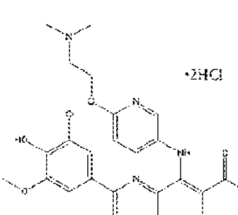
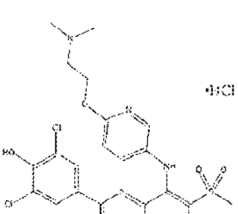
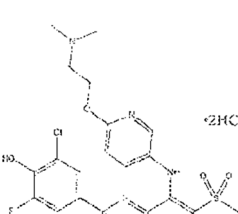
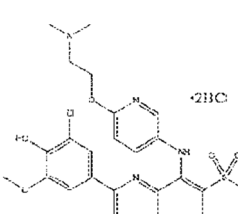
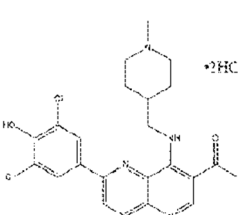
Tabla 1

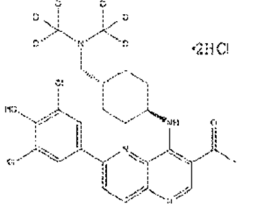
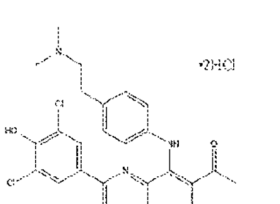
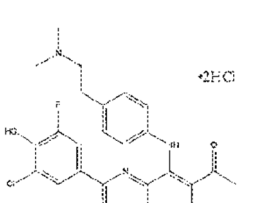
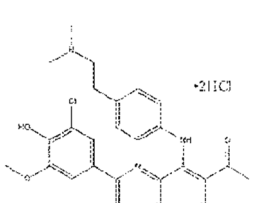
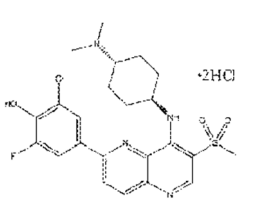
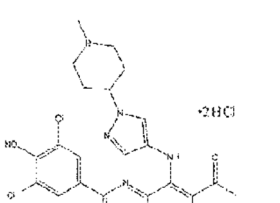
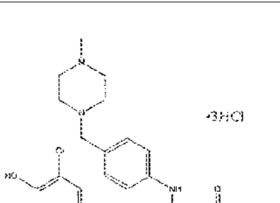
5

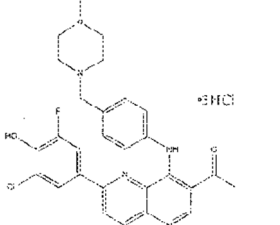
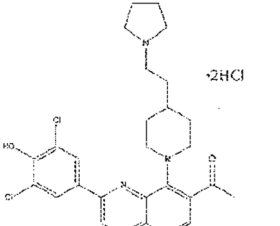
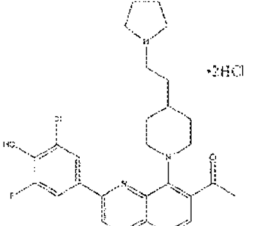
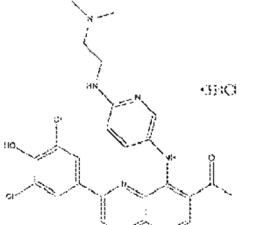
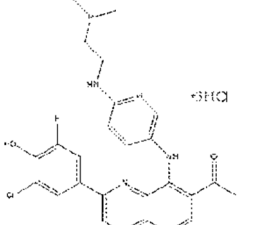
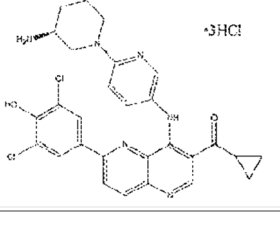
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
1		1-(6-Cloro-4-{trans-4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)-etanona	361,1
2		Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	473,1
3		Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-iletanona	457,1
4		Dihidrocloruro de ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)metanona	513,1
5		Dihidrocloruro de (6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	497,1
6		Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	487,1
7		Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	471,2

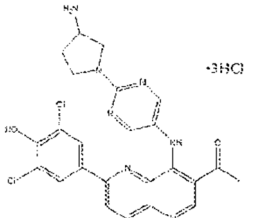
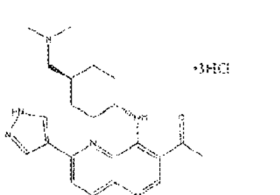
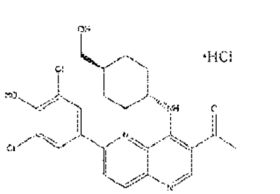
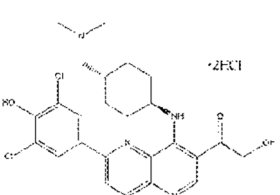
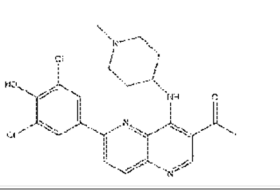
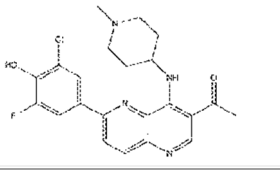
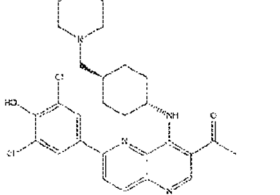
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
8		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-(trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	483,2
9		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((trans-4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	501,1
10		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{trans-4-[2-(dimetilamino)-etil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	485,1
11		Dihidrocloruro de 1-(4-(trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-6-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)-fenil]-1,5-naftiridin-3-il)etanona	503,1
12		Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-(trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)fenol	523,1
13		Dihidrocloruro de 6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((trans-4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexil)-amino)-3-metilsulfonyl-1,5-naftiridina	507,1
14		Dihidrocloruro de 6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-(trans-4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexilamino)-3-metilsulfonyl-1,5-naftiridina	519,1
15		Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-{8-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il}fenol	509,1

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
16		Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-{4-[(dimetilamino)metil]fenilamino}-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)fenol	517,1
17		Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	501,0
18		Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol	513,1
19		Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	521,1
20		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	505,2
21		Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	512,1
22		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	496,1

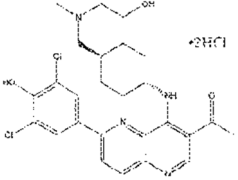
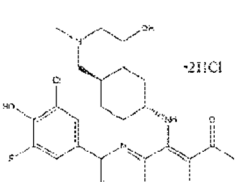
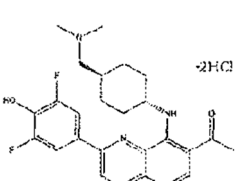
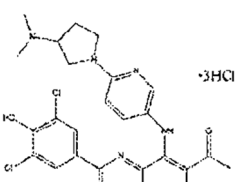
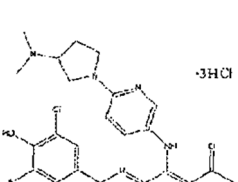
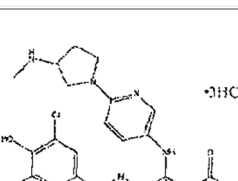
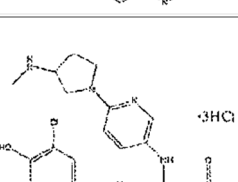
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
23		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	508,1
24		Hidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-fenol	548,0
25		Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)-etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	532,1
26		Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)-etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol	544,2
27		Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	459,2
28		Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(trans-4-((dimetilamino-d <sub>6</sub> )metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	493,2

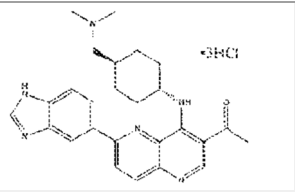
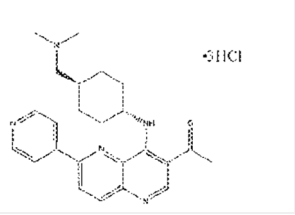
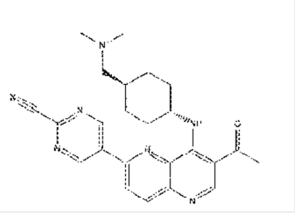
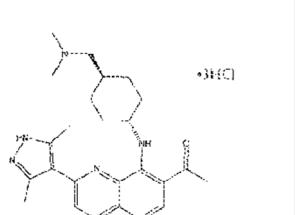
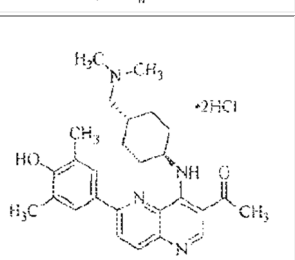
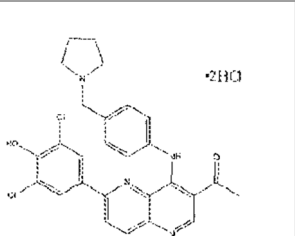
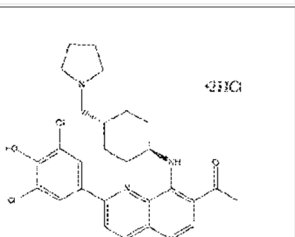
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
29		Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	4495,1
30		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)-etil)fenil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	479,1
31		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	491,1
32		Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(trans-4-(dimetilamino)-ciclohexilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	493,0
33		Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)1H-pirazol-4-il-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	511,1
34		Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(4-metilpiperacin-1-il)metil)-fenil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	536,1

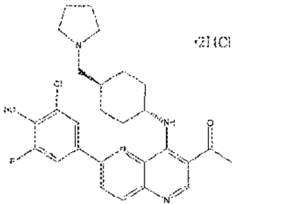
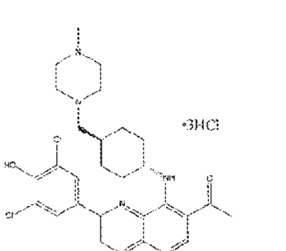
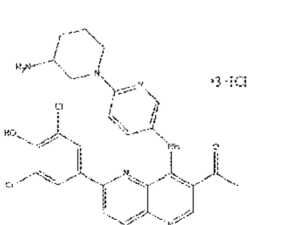
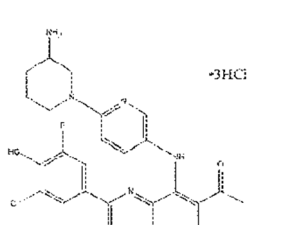
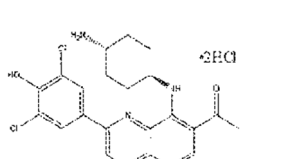
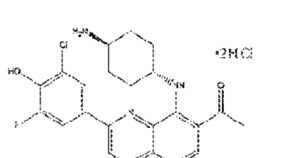
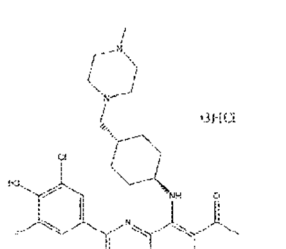
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
35		Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)-metil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	520,1
36		Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	513,2
37		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	497,1
38		Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)-piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	511,1
39		Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	495,1
40		Trihidrocloruro de (S)-1-(6-(3-(3-aminopiperidin-1-il)-piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	549,1
41		Trihidrocloruro de 1-(4-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	510,1

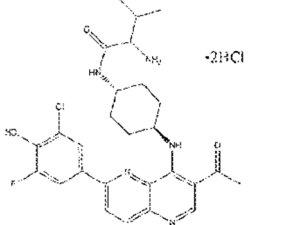
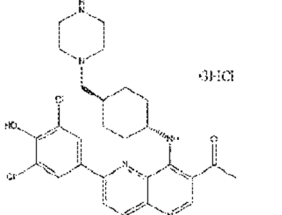
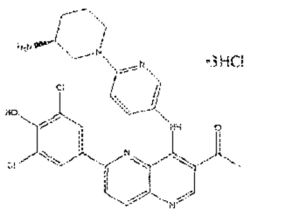
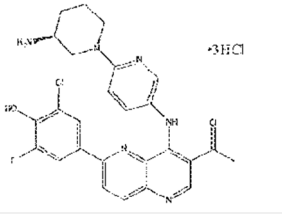
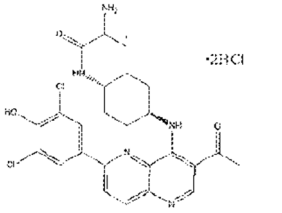
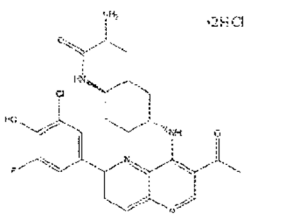
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
42		Trihidrocloruro de 1-(4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	393,2
43		Hidrocloruro de 1-(6-{3,5-dicloro-4-hidroxifenil}-4-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	460,1
44		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona	503,1
45		1-{6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona	445,1
46		1-{6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)-amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona	429,0
47		1-(6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-([trans-4-(morfolinometil)-ciclohexil]-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	529,1
48		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(trans-4-[(2-hidroxietil)-(metil)amino]metil)-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona	517,1

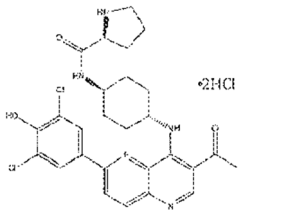
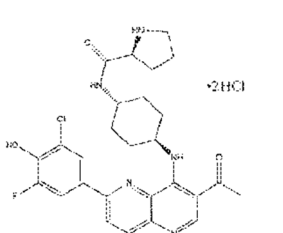
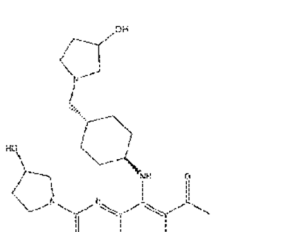
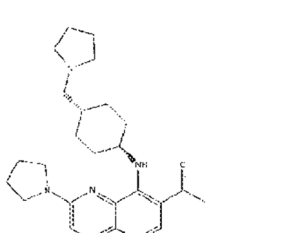
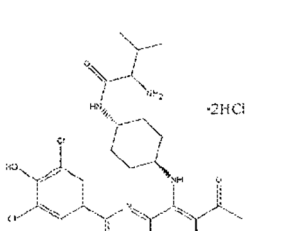
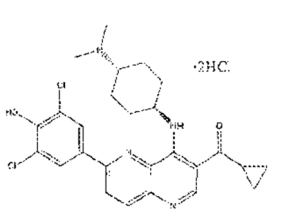


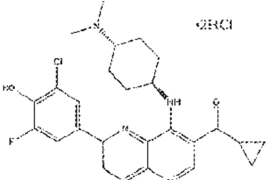
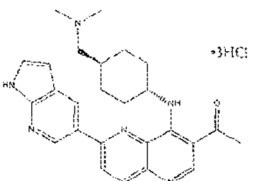
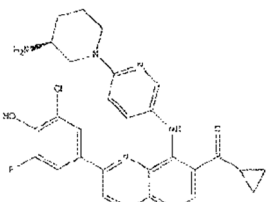
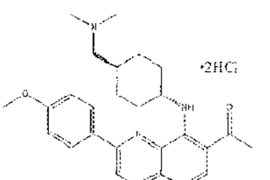
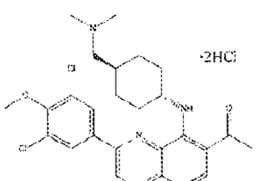
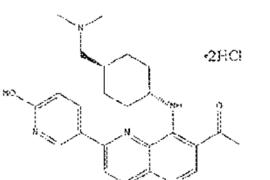
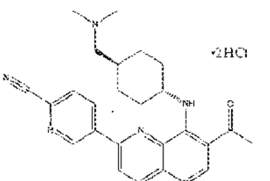
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
49		Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(trans-4-[[2-hidroxietyl)-(metil)amino]metil]ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	500,1
50		Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-4-(trans-4-[[dimetilamino]metil]) ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	455,1
51		Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	537,3
52		Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-[3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	521,3
53		Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	523,1
54		Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-[3-(metilamino)-pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	507,0
55		Trihidrocloruro de 1-(6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(trans-4-[[dimetilamino]metil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	443,3

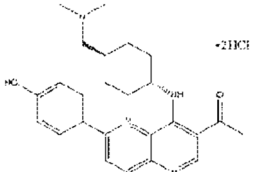
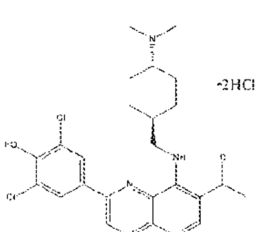
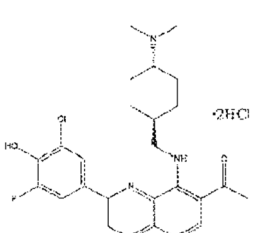
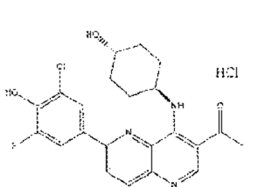
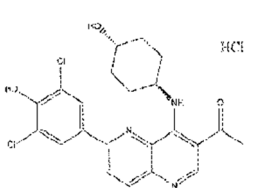
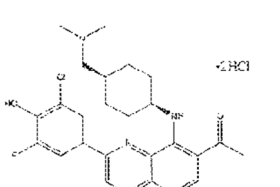
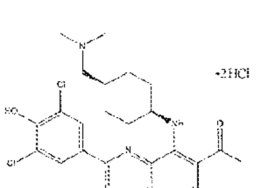
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
56		Trihidrocloruro de 1-{4-[4-(trans-4-dimetilamino)metilciclohexilamino]-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-iletanona	404,2
57		5-(7-Acetil-8-{trans-4-[(dimetil-amino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)pirimidino-2-carbonitrilo	430,2
58		Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	421,3
59		Dihidrocloruro de 1-(4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-6-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	447,3
60		Dihidrocloruro de 1-(6-{3,5-dicloro-4-hidroxifenil}-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	507,2
61		Dihidrocloruro de 1-(6-{3,5-dicloro-4-hidroxifenil}-4-{trans-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	513,1
62		Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{[trans-4-(pirrolidin-1-il-metil) ciclohexil]amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	497,4

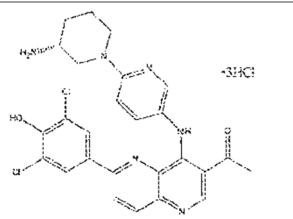
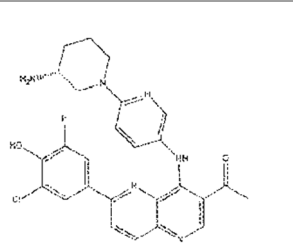
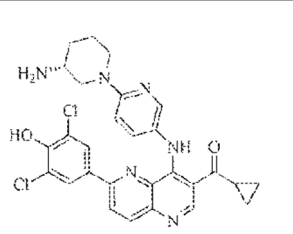
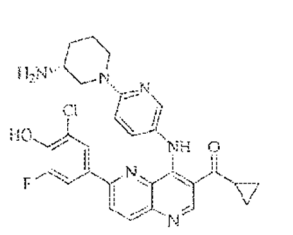
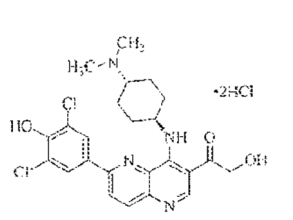
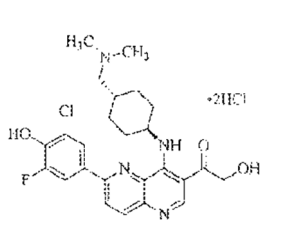
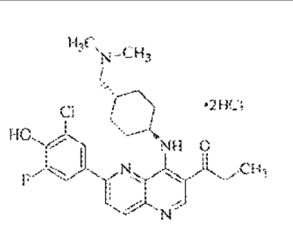
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
63		Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{trans-4-[(4-metilpiperacin-1-il)-metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	542,2
64		Trihidrocloruro de 1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	523,1
65		Trihidrocloruro de 1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	507,0
66		Dihidrocloruro de 1-(4-[trans-(4-aminociclohexil)amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	445,1
67		Dihidrocloruro de 1-(4-[trans-(4-aminociclohexil)amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	429,1
68		Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(trans-4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	526,3
69		Dihidrocloruro de N-(trans-4-([3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-	528,2

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
		hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino)-ciclohexil)-2-amino-3-metilbutanamida	
70		Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)4-[trans-4-(piperacin-1-ilmetil)ciclo-hexilamino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona	528,1
71		Trihidrocloruro de (S)-1-(4-([6-(3-aminopiperidin-1-il)-piridin-3-il]amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	523,1
72		Trihidrocloruro de (S)-1-(4-([6-(3-aminopiperidin-1-il)-piridin-3-il]amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	507,1
73		Dihidrocloruro de N-{trans-4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]-ciclohexil}-2-aminopropanamida	516,1
74		Dihidrocloruro de N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-trans-4-ilamino]-ciclohexil}-2-aminopropanamida	500,5
75		Dihidrocloruro de (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-trans-4-ilamino]-ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida	542,1

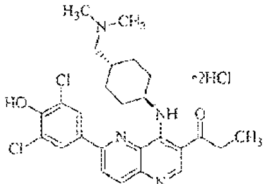
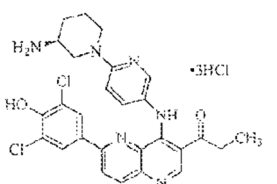
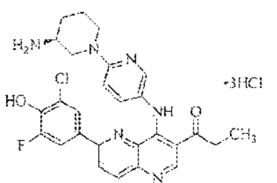
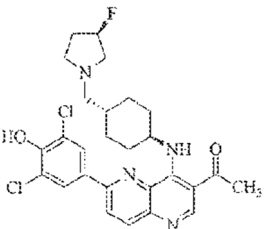
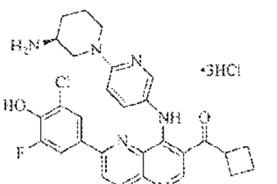
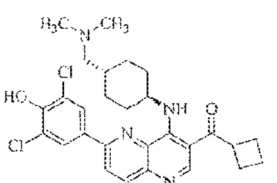
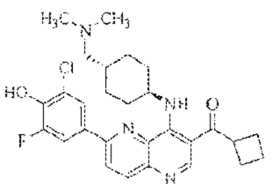
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
76		Dihidrocloruro de (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-trans-4-ilamino]ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida	527,1
77		1-(6-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-4-{trans-4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	454,2
78		1-{6-(Pirrolidin-1-il)-4-[trans-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	422,2
79		Dihidrocloruro de N-{trans-4-[3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]-ciclohexil}-2-amino-3-metilbutanamida	544,1
80		Dihidrocloruro de Ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[trans-4-(dimetilamino)-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il)metanona	499,1
81		Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	483,1

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
82		Trihidrocloruro de 1-(4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-6-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-5-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	443,2
83		(S)-{4-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)-piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona	533,1
84		Dihidrocloruro de 1-(4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-6-(4-metoxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	433,2
85		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	501,1
86		Dihidrocloruro de 1-(4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	420,2
87		Dihidrocloruro de 5-(7-acetil-8-{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)picolinonitrilo	429,3
88		Dihidrocloruro de 1-(4-{trans-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-6-(4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	419,2

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
89		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-([trans-4-(dimetil-amino)ciclohexil]-metil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	487,1
90		Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-([trans-4-(dimetil-amino)ciclohexil]-metil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	471,1
91		Hidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(trans-4-hidroxiciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	430,1
92		Hidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(trans-4-hidroxiciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	446,1
93		Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-([cis-4-[(dimetil-amino)metil]-ciclohexil]-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	471,2
94		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-([cis-4-[(dimetil-amino)metil]-ciclohexil]-amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	487,1
95		Trihidrocloruro de (R)-1-[4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il-amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	523,3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
96		(R)-1-{4-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)-piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxfenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	507,1
201		(R)-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxfenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	549,1
202		(R)-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxfenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	533,1
203		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxfenil)-4-{{trans-4-(dimetilamino)ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxi-etanona	489,1
204		Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxfenil)-4-{{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxi-etanona	487,2
205		Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxfenil)-4-{{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]propan-1-ona	484,5
206		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxfenil)-4-{{trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]propan-1-ona	501,2



Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
			
207		Trihidrocloruro de (S)-1-(4-([6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona	537,0
208		Trihidrocloruro de (S)-1-(4([6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona	521,0
209		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({4-(((R)-3-fluoropirrolidinil)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	531,0
210		Dihidrocloruro de (S)-4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	547,2
211		Dihidrocloruro de (6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	527,1
212		Dihidrocloruro de (6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	511,1
213		(S)-4-([6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	521,0

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	ESI MS (m/z)
214		Trihidrocloruro de (R)-1-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona	537,0
215		Trihidrocloruro de (R)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona	535,1
216		Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-5-4-hidroxifenil)-4-((trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona	515,1
217		Dihidrocloruro de 1-[6-cloro-4-((trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona	498,9

5 El Compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar individualmente según están; sin embargo, normalmente, se proporcionan deseablemente como diversos tipos de formulaciones farmacéuticas. Estas formulaciones farmacéuticas se usan para animales o seres humanos.

10 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender como un ingrediente activo el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solos, o una mezcla con cualesquiera otros ingredientes activos para el tratamiento. Por otra parte, estas formulaciones farmacéuticas se producen mediante cualesquiera métodos bien conocidos en el campo técnico de la formulación de fármacos al mezclar el ingrediente activo junto con uno o más tipos de portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, disolventes y excipientes).

15 Deseablemente, se usa la vía de administración más eficaz para el tratamiento y ejemplos incluyen la vía oral o una vía parenteral tal como una vía intravenosa.

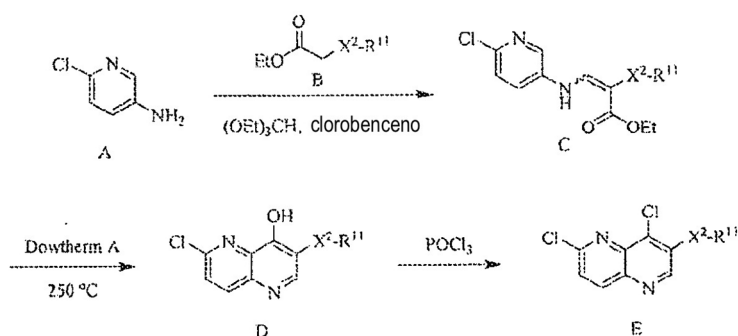
La forma de administración es, por ejemplo, comprimidos e inyecciones.

20 Los comprimidos son apropiados para la administración oral y se pueden producir usando excipientes tales como lactosa, desintegrantes tales como almidón, lubricantes tales como estearato magnésico y aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa.

Las inyecciones son apropiadas para la administración parenteral y se pueden producir usando, por ejemplo, disolventes o diluyentes tales como soluciones salinas, soluciones de glucosa, o una mezcla de agua de sal y solución de glucosa.

- 5 La dosis de compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el número de dosis difieren dependiendo de la forma de administración, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza del síntoma que se vaya a tratar o la gravedad, etc., pero normalmente para la administración oral, es de 0,01 mg a 1.000 mg, preferiblemente en el intervalo de 0,05 mg a 100 mg para un adulto y se administra de una a varias veces al día. En el caso de una administración parenteral tal como administración intravenosa, de 0,001 mg a 1.000 mg, o  
10 preferiblemente de 0,01 mg a 100 mg se administran a un adulto de una a varias veces al día. Sin embargo, estas dosis y el número de dosis varían dependiendo de las diversas condiciones mencionadas anteriormente. Se indicarán posteriormente métodos generales para producir los susodichos compuestos.

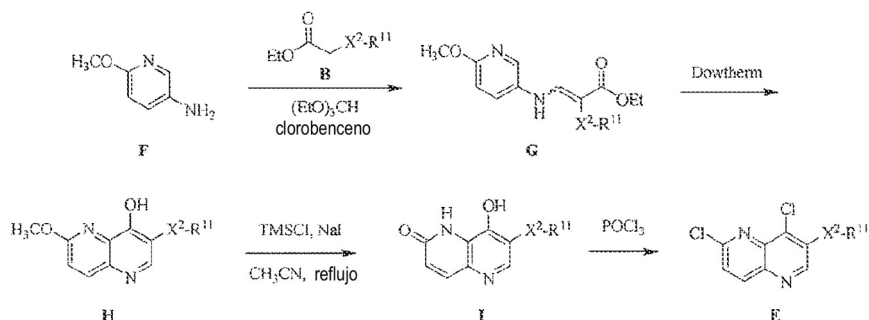
Esquema 1



- 15 La fórmula -X<sup>2</sup>-R<sup>11</sup> se define anteriormente en la presente, tal como (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo y (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilo, en donde el alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo y cicloalquilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Ejemplos  
20 específicos de -X<sup>2</sup>-R<sup>11</sup> incluyen acetilo, etilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, cloroacetilo, 1-cloroetilcarbonilo, 2-cloroetilcarbonilo, clorociclopropilcarbonilo, clorometilsulfonilo, 1-cloroetilsulfonilo, 2-cloroetilsulfonilo y clorociclopropilsulfonilo.

- La 2-cloro-5-aminopiridina **A** se convierte al batir en presencia del éster **B** y ortoformiato de trietilo en el producto de condensación **C** como una mezcla de isómeros de olefina (Esquema 1). Diversos ésteres que están disponibles  
25 comercialmente, son conocidos en la bibliografía o se preparan usando procedimientos conocidos de la bibliografía son aplicables a la reacción. El producto intermedio **C** se añade a Dowtherm™ A caliente para facilitar el cierre de anillo y para proporcionar la 1,5-naftiridina **D**. El tratamiento de **D** con oxocloruro de fósforo proporciona el producto intermedio clave **E** (Esquema 1).

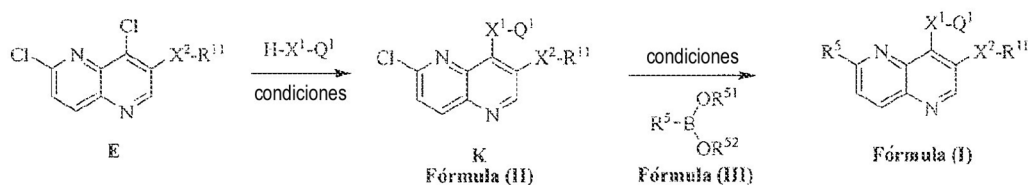
Esquema 2



- 30 Una secuencia sintética alternativa para obtener el producto intermedio clave E se describe en el Esquema 2. La 2-metoxi-5-aminopiridina **F** disponible comercialmente se convierte mediante calentamiento en presencia del éster **B** y ortoformiato de trietilo en el producto de condensación **G** como una mezcla de isómeros de olefina (Esquema 2). El producto intermedio **G** se añade a Dowtherm™ A caliente para facilitar el cierre de anillo y para suministrar la 1,5-naftiridina **H**. La desmetilación en la posición 6 de **H** se efectúa mediante tratamiento con cloruro de trimetilsililo y

yoduro sódico en acetonitrilo a reflujo para dar el producto intermedio **I**, que se puede usar, sin purificación, para la reacción con oxicloriguro de fósforo para proporcionar el producto intermedio clave **E** (Esquema 2).

Esquema 3

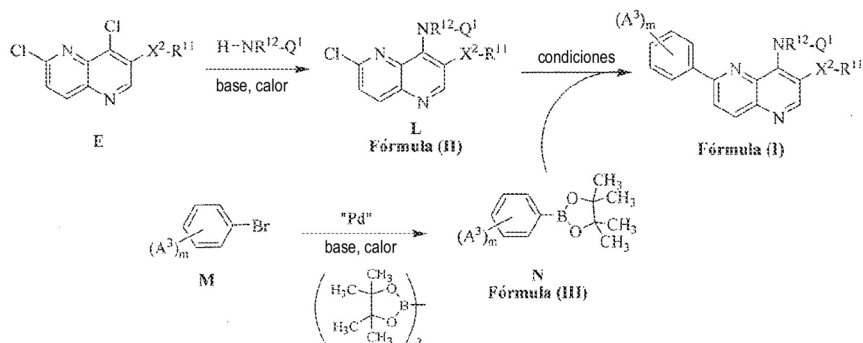


- 5 La fórmula  $-X^1-Q^1$  se define anteriormente en la presente, tal como cicloalquil( $C_5-C_7$ )amino, fenilamino, piridilamino, pirazolilamino, pirimidinilamino, piperidilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperacín-1-ilo y morfolin-1-ilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^1$  según se define anteriormente en la presente.
- 10 La fórmula  $-R^5$  se define anteriormente en la presente distinta de un átomo de halógeno, tal como cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^3$  según se define anteriormente en la presente. Ejemplos específicos de  $R^5$  incluyen fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de  $A^3$ , tal como 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo, 3,5-difluoro-4-hidroxifenilo y 3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenilo.
- 15

La preparación de los compuestos buscados se describe en el Esquema 3. El producto intermedio **E** se hace reaccionar en la posición 4 con un compuesto definido como  $H-X^1-Q^1$  para introducir un sustituyente indicado como  $X^1-Q^1$ . El producto intermedio **K** resultante, que pertenece a los compuestos clasificados por la Fórmula (II), se hace reaccionar en la posición 6 con  $R^5-B(OR^{51})OR^{52}$ , un compuesto clasificado por la Fórmula (III) para introducir un sustituyente indicado como  $R^5$ .

20

Esquema 4



Para introducir un grupo amino en la posición 4 del anillo de 1,5-naftiridina, **E** se calienta con una amina apropiada en presencia de base para suministrar el producto intermedio **L**, perteneciente a la Fórmula (II) (Esquema 4). Diversas aminas que están disponibles comercialmente, son conocidas en la bibliografía o se preparan usando procedimientos conocidos de la bibliografía son aplicables a la reacción. El producto intermedio **L** se somete a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki estándar con un éster de boronato **N** para proporcionar compuestos pertenecientes a la Fórmula (I). Diversos aminas ésteres de boronato que están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o se preparan usando procedimientos conocidos de la bibliografía son aplicables a la reacción. En el esquema 4, el éster de boronato **N** se prepara al hacer reaccionar un bromuro de arilo **M** con bis(pinacolato)diboro en presencia de un organopaladio para proporcionar compuestos pertenecientes a la Fórmula (I). Si es necesario, se efectúa una retirada del grupo protector después de la reacción de Suzuki para obtener el compuesto buscado.

25

30

En el Esquema 4,  $A^3$  representa un sustituyente opcional en el anillo bencénico según se define anteriormente en la presente y  $m$  representa un número entero seleccionado de 0 a 5, preferiblemente seleccionado de 1 a 3.

35

Los productos intermedios y los compuestos de interés en los siguientes Ejemplos se pueden aislar y purificar al someterlos a métodos de separación y purificación usados comúnmente en la química orgánica sintética a menos que se especifique otra cosa y ejemplos incluyen filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización y diversos tipos de cromatografías. Alternativamente, los productos intermedios se pueden someter a la siguiente reacción sin purificación.

Posteriormente, la presente invención se describirá específicamente con referencia a los Ejemplos, pero no se debe considerar que el alcance de la presente invención esté limitado a los mismos.

Por otra parte, en los Ejemplos mostrados posteriormente, a menos que se especifique otra cosa, si un grupo definido se altera bajo las condiciones del método de producción o es inadecuado para llevar a cabo el método, el compuesto de interés se puede producir al usar los métodos para introducir y retirar grupos protectores usados comúnmente en la química orgánica sintética (por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999). Por otra parte, el orden de los procedimientos de reacción tales como la introducción de sustituyentes se pueden cambiar según sea necesario.

### Ejemplos

#### Procedimiento general I (sustitución en la posición 4)

Se añadió la amina requerida (1,0 -2,0 equiv), *N,N*-diisopropiletilamina (2,0-5,0 equiv) y  $K_2CO_3$  finamente triturado (2,0-3,0 equiv) a una suspensión de los productos intermedios **E** (1,0 equiv) en dioxano o una mezcla de dioxano y DMF (2:1) y la mezcla de reacción se agitó con calor entre 60 -100°C durante 16 h o hasta que **E** se consumía (controlado mediante análisis de LCMS). La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano) para suministrar el producto deseado **L**.

#### Procedimiento general II (sustitución en la posición 6)

Se añadió  $Cs_2CO_3$  (1,0 M en  $H_2O$ , 3,0-4,0 eq) a una suspensión del producto intermedio **L** (1,0 equiv), el éster borónico requerido (1,5 -2,0 equiv) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,1-0,2 equiv) en dioxano (0,1-0,2 M). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se agitó con calor a 80°C durante 2 -24 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo/isopropanol 3:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice en fase normal usando metanol/diclorometano o sílice en fase inversa usando agua/acetronitrilo que contiene 0,025% de TFA) para suministrar el compuesto buscado. En algunos casos, el producto se diluyó en metanol seguido por la adición de HCl en exceso (2,0-5,0 equiv como una solución en éter, metanol, dioxano o agua). Después de 5 min, la mezcla se concentró hasta sequedad para obtener la sal de HCl del compuesto buscado.

#### Procedimiento general III (síntesis de ésteres borónicos)

Se añadió  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,05-0,1 equiv) a una suspensión del bromuro de arilo apropiado (1,0 equiv), bis(pinacolato)diboro (1,5-2,0 equiv) y KOAc (2,0-3,0 equiv) en dioxano (0,1-0,2 M). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno seguido por agitación con calor a 80°C durante 2-16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para suministrar el producto deseado **M**.

#### Procedimiento general IV-1 (protocolo de desprotección de Boc)

Se añadió HCl en exceso (2,0-5,0 equiv como una solución en éter, metanol, dioxano o agua) a una solución de compuesto protegido con Boc en THF, metanol o metanol/cloruro de metileno (0,1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente o con calor (50-70°C) y al finalizar (controlado mediante análisis por LCMS) la mezcla de reacción se concentró para obtener la sal de HCl del compuesto buscado.

#### Procedimiento general IV-2 (protocolo de desprotección de Boc)

Se añadió TFA en exceso (2,0-10 equiv) a una solución de compuesto protegido con Boc en THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o con calor (50-70°C) hasta que la reacción finalizaba (controlado mediante análisis por LCMS). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó en metanol seguido por la

adición de HCl en exceso (2,0-5,0 equiv como una solución en éter, metanol, dioxano o agua). Después de 5 min la mezcla se concentró hasta sequedad para obtener la sal de HCl del compuesto buscado.

#### Procedimiento general V

5 Se añadieron la amina requerida (2,0-4,0 equiv), trietilamina o N,N-diisopropiletilamina (2,0-3,0 equiv) y yoduro potásico (cat.) a una solución de metanosulfonato de 4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]ciclohexil]metilo (1,0 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y N,N-dimetilformamida (2:1) y la mezcla de reacción se agitó con calor a 85°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos o cloruro de metileno/acetato de etilo) para suministrar el producto deseado.

#### 10 Procedimiento general VI

15 Se añadieron el aminoácido requerido (1,2 mmol), diisopropiletilamina (5,0 equiv) y HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (1,2 equiv) a una solución de hidrocloreto de 1-(4-((4-aminociclohexil)amino)-6-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (1,0 mmol) en DMF (0,1 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos o cloruro de metileno/acetato de etilo) para suministrar el producto deseado

20 En cuanto al tiempo de retención indicado como  $t_R$ , el análisis por HPLC se realizó bajo la siguiente condición:

Columna: columna Gemini-NX™ C18 150 x 4,6 mm, 5 micro 100 A (Fenomenex);

Fase móvil: [Eluyente A] agua con 0,05% de CF<sub>3</sub>COOH;

25 [Eluyente B] acetonitrilo con 0,05% de CF<sub>3</sub>COOH;

Caudal: 1 ml/min

Temperatura: ambiente

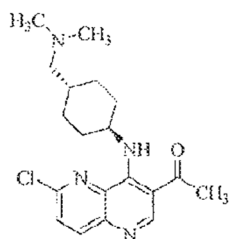
30 Longitud de onda de detección: 223 nm o 254 nm

Operación en gradiente:

Tiempo	H <sub>2</sub> O con 0,05% de CF <sub>3</sub> COOH	Acetonitrilo con 0,05% de CF <sub>3</sub> COOH
00 min	98%	2%
18 min	10%	90%
21 min	10%	90%
23 min	98%	2%

#### 35 Ejemplo 1

1-(6-Cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)-etanona

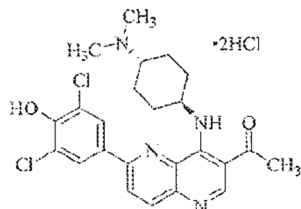


40 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (360 mg, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con sal de ácido diacético de *trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexanamina (500 mg, 1,8 mmol) para suministrar el producto deseado (340 mg, 63%) como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,89 (s, 1H), 8,93 (s, 1H),

8,07 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,16 -4,96 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,34 -2,24 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,14 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,98 -1,89 (m, 2H), 1,56 -1,47 (m, 1H), 1,41 -1,32 (m, 2H), 1,28 -1,10 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  361  $[M + H]^+$ ; HPLC 98,8% (AUC),  $t_R = 8,42$  min.

## Ejemplo 2

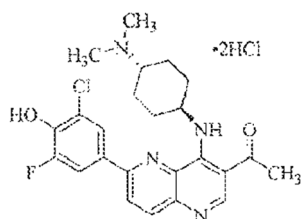
- 5 Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-{6-cloro-4-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona (61 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (76 mg, 90%) como un sólido blancuzco:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 5,65 -5,55 (m, 1H), 3,52 -3,43 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,66 -2,56 (m, xH), 2,33 -2,26 (m, 2H), 1,88 -1,71 (m, 4H). ESI MS  $m/z$  473  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,51$  min.

## Ejemplo 3

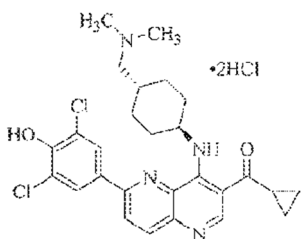
- 15 Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-{6-cloro-4-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona (45 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (47 mg, 0,17 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (6,9 mg, 11%) como un sólido blancuzco:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (dd,  $J = 11,4, 2,2$  Hz, 1H), 5,69 -5,59 (m, 1H), 3,52 -3,45 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,63 -2,56 (m, 2H), 2,33 -2,26 (m, 2H), 1,89 -1,71 (m, 4H). ESI MS  $m/z$  457  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,32$  min.

## Ejemplo 4

- 25 Dihidrocloruro de ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il)metanona

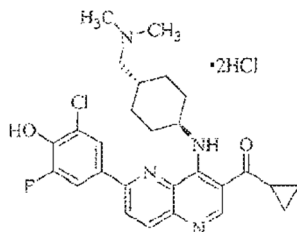


Siguiendo el procedimiento general II, (6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona (60 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (66 mg, 73%) como un sólido amarillo claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,41 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 5,74 -5,64 (m, 1H), 3,09 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,92 - 2,85 (s, 1H), 2,47 -2,40 (m, 2H), 2,08 -1,96 (m, 3H), 1,72 -1,60 (m, 2H), 1,47 -1,34 (m, 2H), 1,32 -1,18 (m, 4H). ESI MS  $m/z$  513  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 9,67 min.

## Ejemplo 5

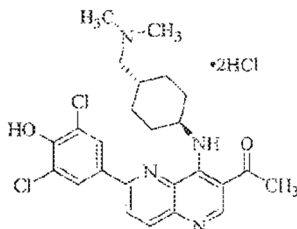
Dihidrocloruro de (6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona



10 Siguiendo el procedimiento general II, (6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona (60 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (61 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (54 mg, 61%) como un sólido amarillo claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,41 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 5,73 -5,64 (m, 1H),  
15 3,09 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,93 -2,83 (m, 1H), 2,48 -2,40 (m, 2H), 2,10 -1,96 (m, 3H), 1,73 -1,61 (m, 2H), 1,46 -1,34 (m, 2H), 1,34 -1,18 (m, 4H). ESI MS  $m/z$  497  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 10,26 min.

## Ejemplo 6

Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona

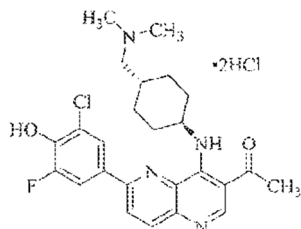


20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (20 mg, 0,055 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (29 mg, 0,10 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (18 mg, 58%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 5,75 -5,67 (m, 1H), 3,09 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,48 -2,41 (m, 2H),  
25 2,09 -1,98 (m, 1H), 1,75 -1,63 (m, 1H), 1,48 -1,36 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  487  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 9,67 min.



## Ejemplo 7

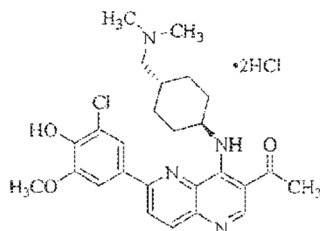
Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}-amino)-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona (20 mg, 0,055 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (27 mg, 0,10 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (16 mg, 52%) como un sólido amarillo claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,33(d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,02 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 11,5, 2,2$  Hz, 1H), 5,75 -5,65 (m, 1H), 3,09 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,45 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2H), 2,11 -2,01 (m, 3H), 1,75 -1,63 (m, 2H), 1,47 -1,36 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  471  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,66$  min.

## Ejemplo 8

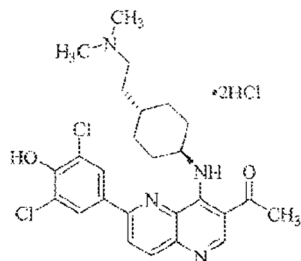
Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-{{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona (20 mg, 0,055 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (28 mg, 1,0 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (18 mg, 59%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 5,80 -5,70 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,08 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,49 -2,39 (m, 2H), 2,08 -1,96 (m, 3H), 1,72 -1,62 (m, 2H), 1,47 -1,35 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  483  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,62$  min.

## Ejemplo 9

- 25 Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona

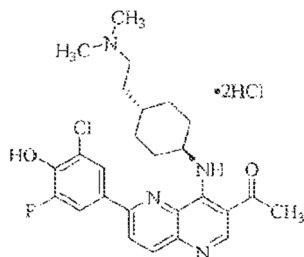


Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{{*trans*-4-[(dimetilamino)metil] ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona (50 mg 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (58

5 mg, 0,2 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (64 mg, 83%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,74 -5,64 (m, 1H), 3,27 -3,18 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,45 -2,35 (m, 2H), 2,05 -1,98 (m, 2H), 1,78 -1,70 (m, 2H), 1,66 -1,52 (m, 3H), 1,45 -1,35 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  501  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,22$  min.

## Ejemplo 10

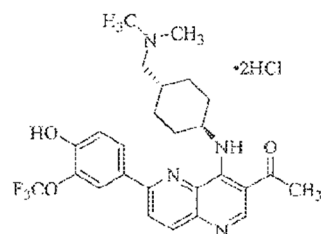
Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[2-(dimetilamino)etil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-(*trans*-4-((dimetilamino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (50 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (55 mg, 0,2 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (58 mg, 78%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,04 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 11,6,2,2$  Hz, 1H), 5,73 -5,63 (m, 1H), 3,27 -3,18 (m, 2H),  
 15 2,91 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,44 -2,37 (m, 2H), 2,05 -1,98 (m, 2H), 1,78 -1,69 (m, 2H), 1,67 -1,51 (m, 3H), 1,44 -1,34 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  485  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,91$  min.

## Ejemplo 11

Dihidrocloruro de 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)-fenil]-1,5-naftiridin-3-il)etanona

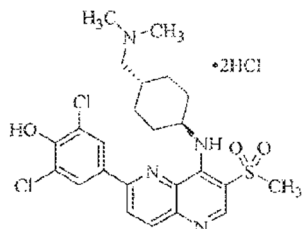


20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (55 mg, 0,15 mmol) se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenol (68 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (71 mg, 79%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,04 -7,97 (m, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,70 -5,60 (m, 1H), 3,07 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,50 -2,40 (m, 2H), 2,08 -1,97 (m, 3H), 1,74 -1,62 (m, 2H), 1,39 -1,27 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  503  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,80$  min.

25

## Ejemplo 12

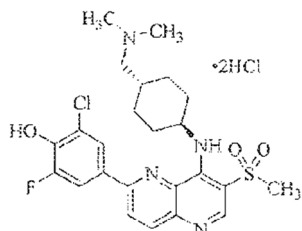
Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)fenol



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 6-cloro-N-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil}-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina (56 mg, 0,14 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (61 mg, 0,21 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (43 mg, 51%) como un sólido amarillo claro:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 5,76 -5,66 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,09 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 2,08 -1,96 (m, 3H), 1,74 -1,64 (m, 2H), 1,47 -1,35 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  523  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 10,04 min.

## Ejemplo 13

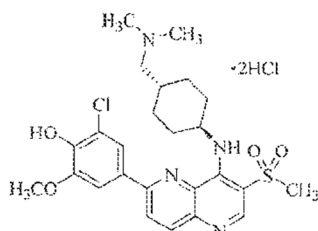
Dihidrocloruro de 6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}-amino)-3-metilsulfonyl-1,5-naftiridina



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 6-cloro-N-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil}-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina (61 mg, 0,15 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (63 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (52 mg, 59%) como un sólido amarillo claro:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 5,77 -5,67 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,09 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,51 -2,44 (m, 2H), 2,08 -1,97 (m, 3H), 1,76 -1,64 (m, 2H), 1,46 -1,34 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  507  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 99,0% (AUC),  $t_R$  = 9,81 min.

## Ejemplo 14

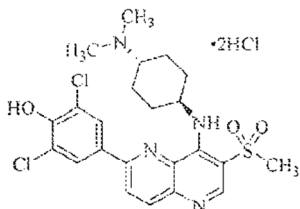
- 25 Dihidrocloruro de 6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-({*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-3-metilsulfonyl)-1,5-naftiridina



- 30 Siguiendo el procedimiento general II, 6-cloro-N-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil}-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina (24 mg, 0,061 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (28 mg, 0,10 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (23 mg, 64%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,1

H<sub>z</sub>, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,83 -5,73 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,08 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,50 -2,43 (m, 2H), 2,07 -1,95 (m, 3H), 1,73 -1,63 (m, 2H), 1,46 -1,35 (m, 2H). ESI MS *m/z* 519 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 9,77 min.

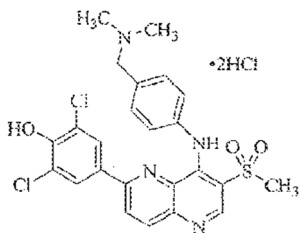
## Ejemplo 15

5 Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-{8-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il}fenol

10 Siguiendo el procedimiento general II, *trans*-N<sup>1</sup>-[6-cloro-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-il]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-dimetilciclohexano-1,4-diamina (40 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (43 mg, 0,15 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (45 mg, 75%) como un sólido amarillo claro: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 5,65 -5,55 (m, 1H), 3,50 -3,41 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,67 -2,57 (m, 2H), 2,33 -2,27 (m, 2H), 1,87 -1,73 (m, 4H). ESI MS *m/z* 509 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC 98,0% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 9,95 min.

## Ejemplo 16

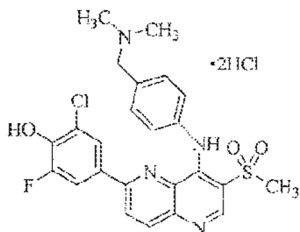
## Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-{4-[(dimetilamino)metil]fenilamino}-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)fenol



15 Siguiendo el procedimiento general II, 6-cloro-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina (50 mg, 0,14 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (61 mg, 0,21 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (35 mg, 42%) como un sólido naranja: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,47 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,59 -7,52 (m, 2H), 7,34 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,86 (s, 6H); ESI MS *m/z* 517 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 11,03 min.

## Ejemplo 17

## Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-{4-[(dimetilamino)metil]fenilamino}-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol

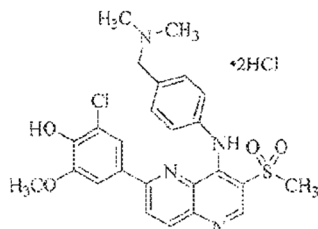


25 Siguiendo el procedimiento general II, 6-cloro-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina (50 mg, 0,14 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (58 mg, 0,21 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (51 mg, 63%) como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 9,1 Hz,

$^1\text{H}$ ), 7,68 -7,61 (m, 2H), 7,60 -7,53 (m, 2H), 7,22 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 11,9, 2,2$  Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,88 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  501  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,68$  min.

## Ejemplo 18

Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-{4-[(dimetilamino)metil]fenilamino}-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol



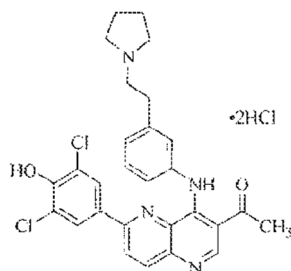
5

Siguiendo el procedimiento general II, 6-cloro-*N*-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina (50 mg, 0,14 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (60 mg, 0,21 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (44 mg, 54%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,62 -7,50 (m, 4H), 7,34 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,83 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  513  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,56$  min.

10

## Ejemplo 19

Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona

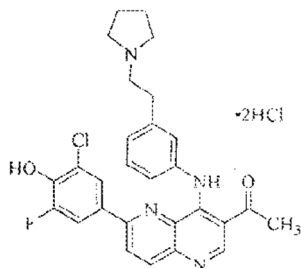


15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (59 mg, 0,15 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (67 mg, 75%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,64 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,66 (s a, 2H), 3,36 -3,27 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,74 -2,64 (m, 2H), 2,62 -2,42 (m, 4H), 1,87 -1,72 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  521  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,9% (AUC),  $t_R = 10,34$  min.

20

## Ejemplo 20

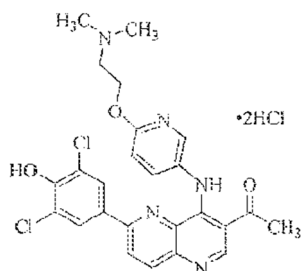
Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (59 mg, 0,15 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (61 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (63 mg, 72%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 -7,30 (m, 4H), 7,23 (s a, 1H), 7,13 (s a, 1H), 3,68 -3,60 (m, 2H), 3,35 -3,23 (m, 2H), 3,11 -2,99 (m, 4H), 2,80 (s a, 3H), 2,19 -2,07 (m, 2H), 2,05 -1,96 (m, 2H).; ESI MS  $m/z$  505  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 10,17 min.

## 10 Ejemplo 21

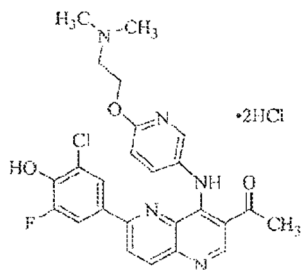
Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (50 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (56 mg, 0,20 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (63 mg, 83%) como un sólido naranja amarillento:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,35 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,72 -4,66 (m, 2H), 3,64 -3,58 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,84 (s, 3H).; ESI MS  $m/z$  512  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 99% (AUC),  $t_R$  = 9,73 min.
- 20

## Ejemplo 22

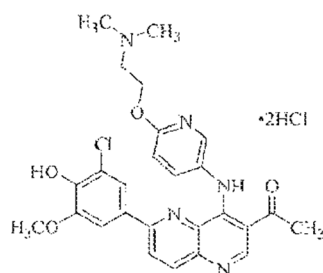
Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (50 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (53 mg, 0,20 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (40 mg, 54%) como un sólido naranja:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,35 (s a, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,74 -4,68 (m, 2H), 3,66 -3,60 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,84 (s, 3H).; ESI MS  $m/z$  496  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,3% (AUC),  $t_R = 9,47$  min.

## Ejemplo 23

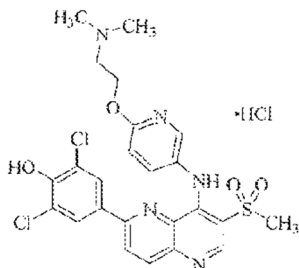
Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15  
20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (20 mg, 0,052 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (28 mg, 0,10 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (22 mg, 74%) como un sólido naranja:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 4,70 -4,64 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,62 -3,56 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,83 (s, 3H).; ESI MS  $m/z$  508  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,36$  min.

## Ejemplo 24

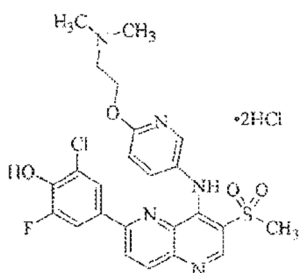
Hidrocloreto de 2,6-dicloro-4-(8-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)fenol



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-y]amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (60 mg, 0,14 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (70 mg, 79%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,71 -4,65 (m, 2H), 3,63 -3,57 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,00 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  548  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,87$  min.

## Ejemplo 25

Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol



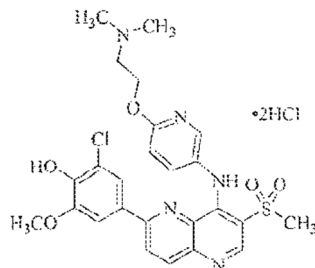
- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (50 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (61 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (58 mg, 80%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,48 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,8, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,74 -4,68 (m, 2H), 3,66 -3,60 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,02 (s, 6H).; ESI MS  $m/z$  532  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,51$  min.

20



## Ejemplo 26

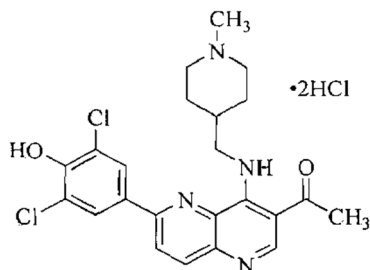
2-Cloro-4-(8-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il-6-metoxifenol



5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona (49 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (50 mg, 0,18 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (56 mg, 78%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8,2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,68 -4,62 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,62 -3,54 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,98 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  544  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 99% (AUC),  $t_R$  = 10,23 min.

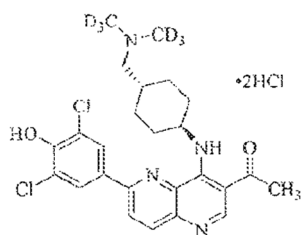
## Ejemplo 27

Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (60 mg, 0,18 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (78 mg, 0,27 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (7,3 mg, 7,6%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,18 (s, 1H), 8,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 4,60 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 -3,59 (m, 2H), 3,09 (td, J = 13,0,2,8 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,34 (s a, 1H), 2,27 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 1,80 -1,67 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  459  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 9,39 min.

## Ejemplo 28

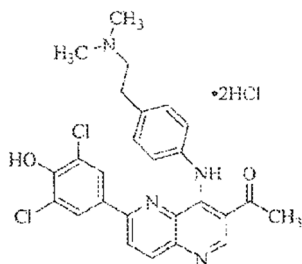
Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona

25 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (153 mg, 0,42 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (180 mg, 0,63 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (164

mg, 69%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 5,76 -5,71 (m, 1H), 3,09 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,50 -2,40 (m, 2H), 2,08 -1,98 (m, 3H), 1,74 -1,64 (m, 2H), 1,47 -1,37 (m, 2H).; ESI MS  $m/z$  493  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,83$  min.

## Ejemplo 29

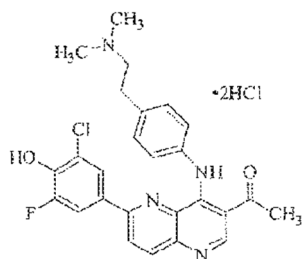
## 5 Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (40 mg, 0,11 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (43 mg, 0,15 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (17 mg, 28%) como un sólido naranja:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,37 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,40 -3,32 (m, 2H), 3,22 -3,13 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,79 (s, 3H).; ESI MS  $m/z$  495  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,91$  min.

## Ejemplo 30

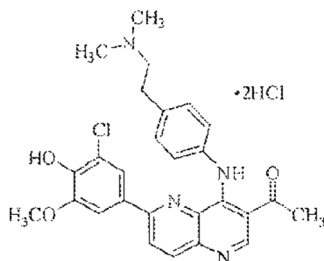
## 15 Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (40 mg, 0,11 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (41 mg, 0,15 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (13 mg, 22%) como un sólido naranja:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,29 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,41 -7,35 (m, 3H), 7,11 (s a, 1H), 3,43 -3,36 (m, 2H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,80 (s, 3H).; ESI MS  $m/z$  479  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,67$  min.

## Ejemplo 31

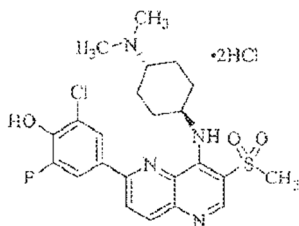
Dihidrocloreto de 1-[6-(3-cloro-4-fenol-5-metoxifenil)-4-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (40 mg, 0,11 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (57 mg, 0,20 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloreto para suministrar el producto deseado (40 mg, 66%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,38 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,33 (s a, 1 H), 6,88 (s a, 1 H), 3,95 (s, 3H), 3,35 -3,30 (m, 2H), 3,20 -3,12 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,81 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,62$  min.

## 10 Ejemplo 32

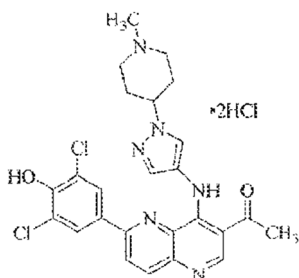
2-Cloro-4-{8-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il}-6-fluorofenol



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, *trans*- $N^1$ -(6-cloro-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-il)- $N^4, N^4$ -dimetilciclohexano-1,4-diamina (28 mg, 0,073 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (41 mg, 0,15 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloreto para suministrar el producto deseado (30 mg, 72%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,02 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J = 11,5, 2,2$  Hz, 1H), 5,64 (s a, 1H), 3,52 -3,42 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,65 -2,55 (m, 2H), 2,33 -2,26 (m, 2H), 1,88 -1,72 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  493  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,3% (AVC),  $t_R = 9,62$  min.

## 20 Ejemplo 33

Dihidrocloreto de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona

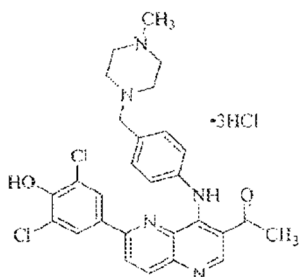


- 25 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (77 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (87 mg, 0,30 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloreto para suministrar el producto deseado (67 mg, 57%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,15 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,9$

Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 6,97 (s a, 2H), 4,44 -4,32 (m, 1H), 3,50 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,15 -1,92 (m, 4H).; ESI MS  $m/z$  511  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 9,37 min.

## Ejemplo 34

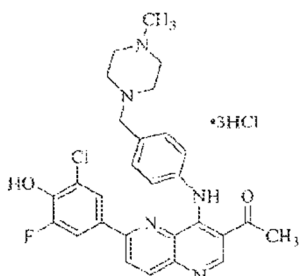
- 5 Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-(4-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (74 mg, 0,18 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (78 mg, 0,27 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (84 mg, 77%) como un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,45 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (s a, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,55 (s a, 8H), 2,99 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).; ESI MS  $m/z$  536  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 9,57 min.

## Ejemplo 35

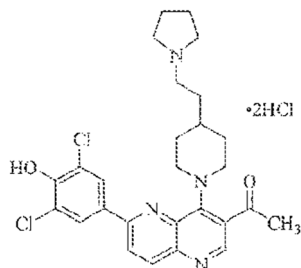
- 15 Trihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (74 mg, 0,18 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (74 mg, 0,27 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (96 mg, 93%) como un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,32 (s, 1H), 8,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (s a, 1H), 7,12 (s a, 1H), 4,26 (s a, 2H), 3,45 (s a, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  520  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 9,37 min.

## Ejemplo 36

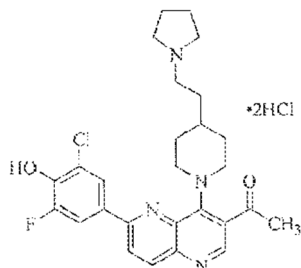
Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il]etanona (60 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (54 mg, 60%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 4,63 (s a, 2H), 3,70 -3,54 (m, 4H), 3,32 -3,24 (m, 2H), 3,13 -3,03 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22 -1,96 (m, 7H), 1,82 -1,69 (m, 4H).; ESI MS  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,75$  min.

## 10 Ejemplo 37

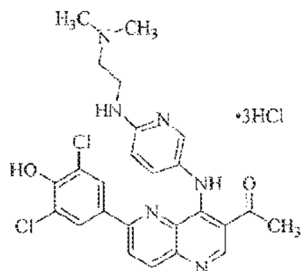
Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il]etanona (60 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (61 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (73 mg, 83%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,04 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 11,7, 2,2$  Hz, 1H), 4,66 (s a, 2H), 3,69 -3,54 (m, 4H), 3,33 -3,23 (m, 2H), 3,13 -3,03 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22 -1,96 (m, 7H), 1,81 -1,68 (m, 4H).; ESI MS  $m/z$  497  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,65$  min.

## 20 Ejemplo 38

Trihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etilamino]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona

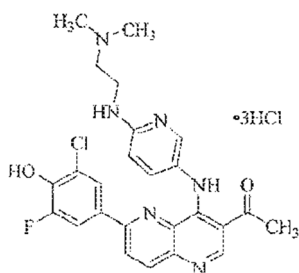


- 25 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etilamino]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona (69 mg, 0,18 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

5 dioxaborolan-2-il)fenol (78 mg, 0,27 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (87 mg, 78%) como un sólido naranja amarillento:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,79 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 3,67 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,23 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,82 (s, 6 H), 2,80 (s, 3H).; ESI MS  $m/z$  511  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,13$  min.

## Ejemplo 39

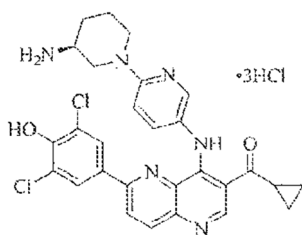
Trihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etilamino]piridin-3-ilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona



10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[2-(dimetilamino)etilamino]piridin-3-ilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (69 mg, 0,18 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (74 mg, 0,27 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (71 mg, 66%) como un sólido naranja amarillento:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,40 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 9,4, 2,5$  Hz, 1H), 7,42 (s a, 2H), 7,06 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 3,91 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,47 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,85 (s, 3H).; ESI MS  $m/z$  495  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,9% (AUC),  $t_R = 8,97$  min.

## Ejemplo 40

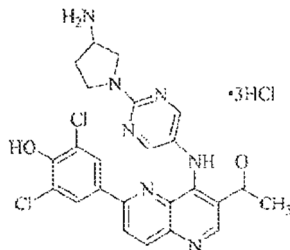
Trihidrocloruro de (S)-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona



20 Siguiendo el procedimiento general IV-2, 1-[5-[3-(ciclopropanocarbonil)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]piridin-2-il]piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (73 mg, 0,11 mmol) se hizo reaccionar con TFA (3 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (31 mg, 42%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,52 (s a, 1H), 8,51 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,42 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 9,4, 2,7$  Hz, 1H), 7,69 (s a, 2H), 7,24 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,37 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,50-3,33 (m, 3H), 2,90 (s a, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 4H).; ESI MS  $m/z$  549  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 95,4% (AUC),  $t_R = 10,09$  min.

## Ejemplo 41

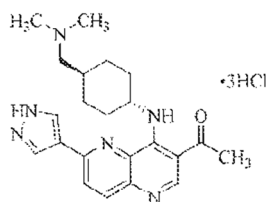
Trihidrocloruro de 1-{4-[2-(3-aminopirrolidin-1-il)pirimidin-5-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general IV-1, 1-{5-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]pirimidin-2-il}pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (123 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 6 N HCl (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (62 mg, 50%) como un sólido naranja claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,36 (s a, 1H), 8,51 -8,35 (m, 3H), 7,51 (s a, 2H), 4,12 -3,97 (m, 2H), 3,89 -3,84 (m, 1H), 3,80 -3,69 (m, 2H), 2,84 (s a, 3H), 2,58 -2,48 (m, 1H), 2,28 -2,17 (m, 1H).; ESI MS  $m/z$  510  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 95,6% (AUC),  $t_R = 9,18$  min.
- 10

## Ejemplo 42

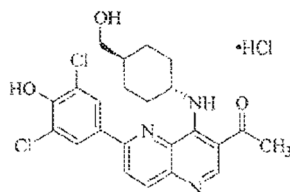
Trihidrocloruro de 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (55 mg, 0,15 mmol) se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (66 mg, 0,225 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (32 mg, 42%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,30 -8,23 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 3,14 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,47 (d,  $J = 13,0$  Hz, 2H), 2,09 -1,97 (m, 3H), 1,73 -1,61 (m, 2H), 1,45 -1,33 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  393  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,3% (AUC),  $t_R = 8,60$  min.

## 20 Ejemplo 43

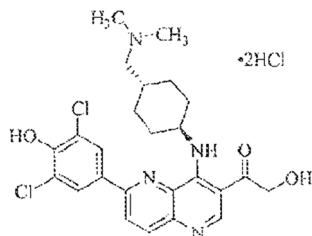
Hidrocloruro de 1-(6-{3,5-dicloro-4-hidroxifenil}-4-[*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil]amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 25 Siguiendo el procedimiento general II, 1-{6-cloro-4-[4-(hidroximetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona (34 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (44 mg, 0,15 mmol) seguido por la formación de la sal de hidrocloreuro para suministrar el producto deseado (40 mg, 80%) como un sólido naranja:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,83 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 5,55 -5,45 (m, 1H), 3,28 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,25 -2,23 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,50 -1,42 (m, 3H), 1,17-1,12 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  460  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 96,8% (AUC),  $t_R = 11,64$  min.
- 30

## Ejemplo 44

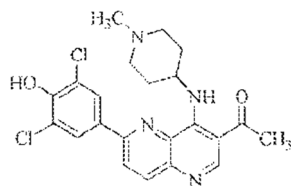
Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona (18 mg, 0.048 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (18 mg, 0.062 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (9,1 mg, 33%) como un sólido blancuzco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 5,78 -5,68 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,10 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,49 -2,42 (m, 2H), 2,10 -2,00 (m, 3H), 1,76 -1,66 (m, 2H), 1,48 -1,36 (m, 2H).; ESI MS *m/z* 503 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 9,40 min.

## Ejemplo 45

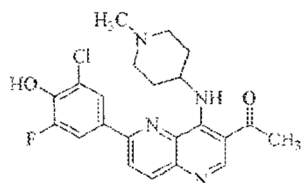
1-[6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (70 mg, 0,22 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (95 mg, 0,33 mmol) para suministrar el producto deseado (52 mg, 53%) como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,09 -8,01 (m, 2H), 7,94 (s, 2H), 5,74 -5,70 (m, 1H), 2,95 -2,92 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,51 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33 -2,25 (m, 2H), 1,73 -1,71 (m, 2H); ESI MS *m/z* 445 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 9,03 min.

## Ejemplo 46

1-[6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona

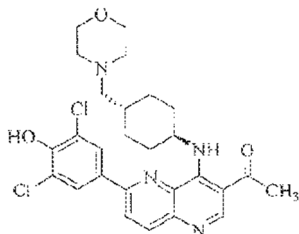


- 25 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (69 mg, 0,22 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (88 mg, 0,32 mmol) para suministrar el producto deseado (44 mg, 47%) como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD + D<sub>2</sub>O) δ 8,94 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 1H), 5,70 -5,62 (m, 1H), 3,17 -3,12 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,69 -2,64 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,37 -2,35 (m, 2H), 1,85 -1,82 (m, 2H); ESI MS *m/z* 429 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 8,80 min.



## Ejemplo 47

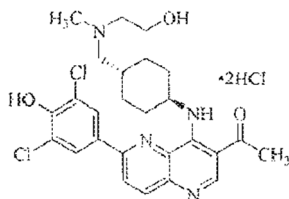
1-[6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-[[*trans*-4-(morfolinometil)ciclohexil]amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona



5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-[[4-(morfolinometil)ciclohexil]-amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona (85 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (91 mg, 0,31 mmol) para suministrar el producto deseado (59 mg, 53%) como un sólido naranja:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,18 -11,16 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,94 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,51-5,42 (m, 1H), 3,71 (t,  $J = 4,7$  Hz, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,41-2,43 (m, 4H), 2,34 -2,32 (m, 2H), 2,23 -2,22 (m, 2H), 2,02 -1,95 (m, 2H), 1,62 -1,58 (m, 1H), 1,46 -1,39 (m, 2H), 1,28 -1,15 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  529  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,2% (AUC),  $t_R = 9,93$  min.

## Ejemplo 48

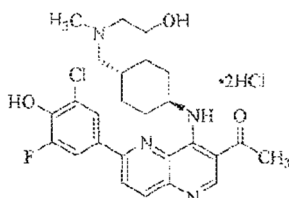
Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-[[2-hidroxietyl](metil)amino]metil)-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona



15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-(4-[[2-hidroxietyl](metil)amino]metil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (70 mg, 0,18 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (76 mg, 0,27 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (68 mg, 64%) como un sólido amarillo claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 5,74 -5,71 (m, 1H), 3,90 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,39 -3,37 (m, 1H), 3,28 -3,26 (m, 2H), 3,06 -3,02 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,46 -2,43 (m, 2H), 2,13 -2,03 (m, 3H), 1,69 -1,66 (m, 2H), 1,44 -1,42 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  517  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,74$  min.

## Ejemplo 49

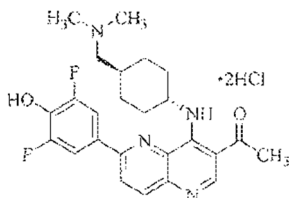
Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-[[2-hidroxietyl](metil)amino]metil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona



25 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-(4-[[2-hidroxietyl](metil)amino]metil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (30 mg, 0,076 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (31 mg, 0,11 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (32 mg, 73%) como un sólido amarillo claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 5,74 -5,71 (m, 1H), 3,90 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,45 -3,32 (m, 1H), 3,30 -3,26 (m, 2H), 3,07 -3,04 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,17 -2,02 (m, 3H), 1,70 -1,62 (m, 2H), 1,48 -1,36 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  501  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,2% (AUC),  $t_R = 9,54$  min.

## Ejemplo 50

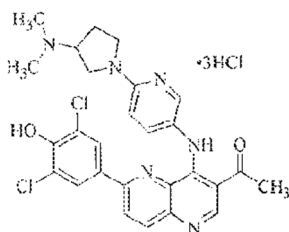
Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-(4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (65 mg, 0,18 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (69 mg, 0,27 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (87 mg, 90%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 2H), 5,66-5,62 (m, 1H), 3,09 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 3H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  455  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,49$  min.

## Ejemplo 51

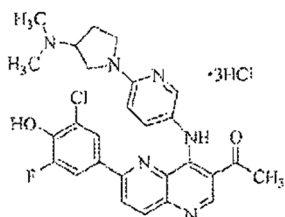
Trihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (55 mg, 0,134 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (58 mg, 0,20 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (75 mg, 86%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,41 (s, 1H), 8,55-8,38 (m, 2H), 8,30 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,97 (dd,  $J = 9,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,05 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,39-2,52 (m, 1H); ESI MS  $m/z$  537  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,08$  min.

## Ejemplo 52

- 25 Trihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona

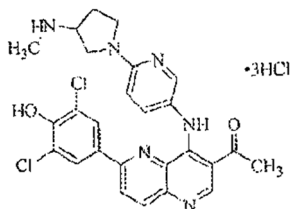


- 30 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (55 mg, 0,134 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (55 mg, 0,20 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (85 mg, 99%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,41 (s, 1H), 8,54-8,37 (m, 2H), 8,29 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J = 9,5, 2,3$  Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,10 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,29-4,11 (m, 2H), 4,03-3,85

(m, 2H), 3,75 -3,71 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,71-2,82 (s, 1H); ESI MS  $m/z$  521  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC)  $t_R = 8,90$  min.

## Ejemplo 53

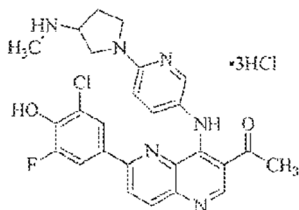
5 Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



10 Siguiendo el procedimiento general D-1, 1-{5-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]piridin-2-il}pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,183 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (57 mg, 49% a lo largo de dos etapas) como un sólido amarillo anaranjado:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 9,4, 2,5$  Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,96 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 4,13 -4,00 (m, 2H), 3,92 -3,79 (m, 2H), 3,66 -3,73 (m, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,72 -2,60 (m, 1H), 2,45 -2,34 (m, 1H); ESI MS  $m/z$  523  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 8,97$  min.

## Ejemplo 54

15 Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona

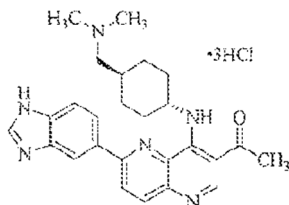


20 Siguiendo el procedimiento general D-1, 1-{5-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]piridin-2-il}pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,189 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (73 mg, 63% a lo largo de dos etapas) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,38 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J = 9,4, 2,5$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 6,92 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 4,16 -3,97 (m, 2H), 3,90 -3,78 (m, 2H), 3,75 -3,65 (m, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,72 -2,60 (m, 1H), 2,42 -3,34 (m, 1H); ESI MS  $m/z$  507  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 8,72$  min.

25

## Ejemplo 55

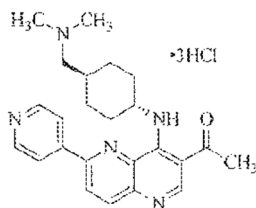
Trihidrocloruro de 1-(6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (68 mg, 0,188 mmol) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (69 mg, 0,282 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (76 mg, 73%) como un sólido pardo amarillento:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,49 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,63 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,19 (d  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,65 -5,55 (m, 1H), 3,15 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 3H), 1,76 -1,64 (m, 2H), 1,43 -1,31 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  443  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 97,7% (AUC),  $t_R = 8,20$  min.

## Ejemplo 56

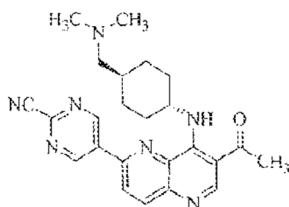
Trihidrocloruro de 1-{4-[4-(*trans*-4-dimetilamino)metilciclohexilamino]-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (89 mg, 0,247 mmol) se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (45 mg, 0,370 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (108 mg, 85%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,28 -9,20 (m, 3H), 8,81 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,74 -8,69 (m, 2H), 8,57 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,51-5,43 (m, 1H), 3,17 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,52 -2,44 (m, 2H), 2,08 -1,97 (m, 3H), 1,77 -1,65 (m, 2H), 1,42 -1,33 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  404  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 95,6% (AUC),  $t_R = 7,62$  min.

## Ejemplo 57

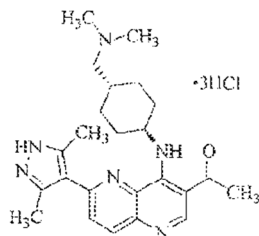
5-(7-Acetil-8-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)pirimidino-2-carbonitrilo



- 25 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (87 mg, 0,24 mmol) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidino-2-carbonitrilo (83 mg, 0,36 mmol) para suministrar el producto deseado (24 mg, 23%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} + \text{TFA}-d$ )  $\delta$  9,62 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,68 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,52 -5,41 (m, Hz, 3,12 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 2,51-2,42 (m, 2H), 2,08 -1,94 (m, 3H), 1,88 -1,65 (m, 2H), 1,37 -1,25 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  430  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 8,73$  min.

## Ejemplo 58

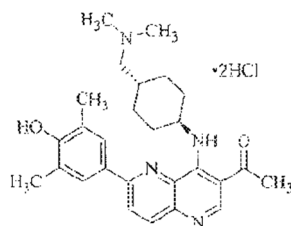
Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general D-1, 4-(7-acetil-8-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (96 mg, 72% a lo largo de dos etapas) como una espuma amarilla:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,64-5,52 (m, 1H), 3,05 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,38-2,29 (m, 2H), 1,99 -  
10 1,87 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  421  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 8,45$  min.

## Ejemplo 59

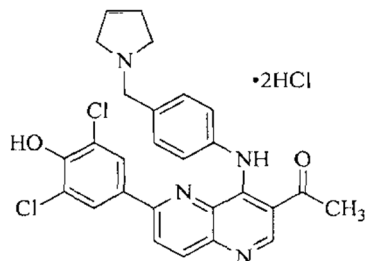
Dicloruro de 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (60 mg, 0,166 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (62 mg, 0,25 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (41 mg, 48%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,39 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 5,82-5,73 (m, 1H), 3,06 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  447  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,4%  
20 (AUC),  $t_R = 9,81$  min.

## Ejemplo 60

Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilamino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona

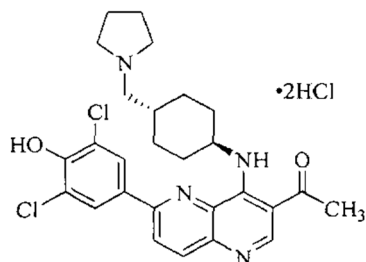


- 25 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilamino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona (72 mg, 0,189 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (82 mg, 0,284 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (50 mg, 45%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,68 -

7,62 (m, 2H), 7,54 -7,47 (m, 2H), 7,40 (s a, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,53 -3,44 (m, 2H), 3,25 -3,17 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,24 -2,14 (m, 2H), 1,92 -2,05 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  507  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 10,07 min.

## Ejemplo 61

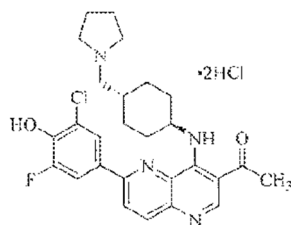
5 Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona



10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona (67 mg, 0,17 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (58 mg, 0,21 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (36 mg, 36%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,47 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 5,75 -5,67 (m, 1H), 3,72 -3,65 (m, 2H), 3,17 -3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,48 -2,40 (m, 2H), 2,20-1,99 (m, 6H), 1,73 -1,61, (m, 2H), 1,47 -1,36 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  513  $[M + H]^+$ ; HPLC 95,7% (AUC),  $t_R$  = 10,21 min.

## Ejemplo 62

15 Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil) ciclohexil]amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona

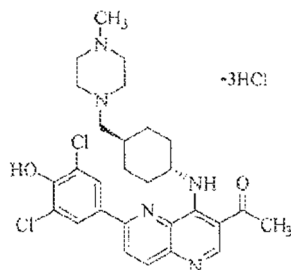


20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-[[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexil]amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona (86 mg, 0,22 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (90 mg, 0,33 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (75 mg, 69%) como un sólido pardo claro:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,45 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd,  $J$  = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 5,74 -5,64 (m, 1H), 3,74 -3,68 (m, 2H), 3,18 -3,10 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,47 -2,41 (m, 2H), 2,22 -1,98 (m, 7H), 1,74 -1,62 (m, 2H), 1,47 -1,34 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  497  $[M + H]^+$ ; HPLC 96,6% (AUC),  $t_R$  = 9,90 min.

25

## Ejemplo 63

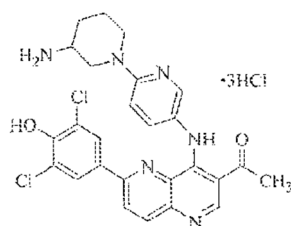
Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (32 mg, 0,076 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (26 mg, 0,092 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (31 mg, 67%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 5,73 -5,68 (m, 1H), 3,75 (s a, 8H), 3,16 (s a, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,46 -2,42 (m, 2H), 2,22 -2,14 (m, 2H), 2,10 -2,00 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,46 -1,37 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  542  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 96,7% (AUC),  $t_R = 9,37$  min.

## Ejemplo 64

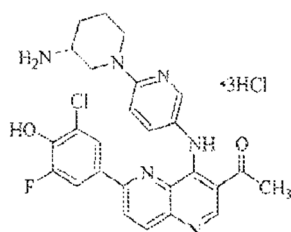
Trihidrocloruro de 1-(4-{[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino}-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-{[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino}piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,20 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (31 mg, 30% a lo largo de dos etapas) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,92 -7,86 (m, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,24 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,03 -3,96 (m, 1H), 3,53 -3,32 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,24 -2,21 (m, 1H), 2,05 -1,97 (m, 1H), 1,84 -1,76 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  523  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,0% (AUC),  $t_R = 9,48$  min.

## Ejemplo 65

25 Trihidrocloruro de 1-(4-{[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino}-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona

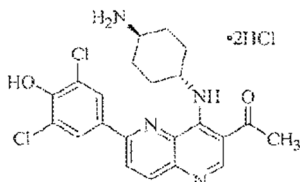


Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-{[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino}piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,20 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por

- la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (33 mg, 33% a lo largo de dos etapas) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 9,5$  Hz), 8,25 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 9,5, 2,5$  Hz, 1H), 7,41 -7,37 (m, 2H), 7,28 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,37 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 4,03 -3,99 (m, 1H), 3,52 -3,32 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,28 -2,20 (m, 1H), 2,08 -1,98 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  507  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,38$  min.

## Ejemplo 66

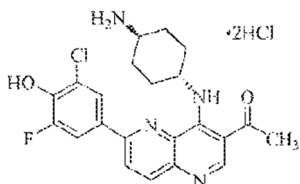
Dihidrocloruro de 1-{4-[*trans*-(4-aminociclohexil)amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}-etanona



- 10 Siguiendo el procedimiento general IV-2, (4-{[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino)ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (0,23 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (32 mg, 27% a lo largo de dos etapas) como un sólido gris:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,18 -8,00 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 3,28 -3,23 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,28 -2,24 (m, 2H), 2,16 -2,13 (m, 2H), 1,76 -1,64 (m, 2H), 1,57 -1,45 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  445  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,4% (AUC),  $t_R = 9,34$  min.

## 15 Ejemplo 67

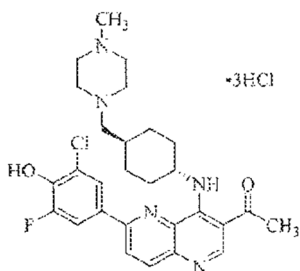
Dihidrocloruro de 1-{4-[*trans*-(4-aminociclohexil)amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general IV-2, (4-{[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino}ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (0,20 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (45 mg, 45% a lo largo de dos etapas) como un sólido blanco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,40 -7,34 (m, 2H), 4,91 -4,94 (m, 1H), 3,35 -3,28 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,30 -2,22 (m, 2H), 2,21 -2,14 (m, 2H), 1,75 -1,68 (m, 2H), 1,56 -1,48 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  429  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,10$  min.

## Ejemplo 68

- 25 Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



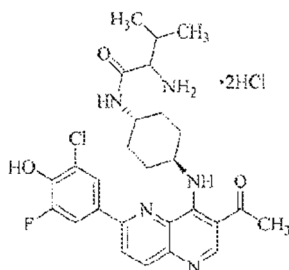
- 30 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (53 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (41 mg, 0,152 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto



deseado (11 mg, 14%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd,  $J = 11,4, 2,2$  Hz, 1H), 5,75 -5,65 (m, 1H), 3,70 (s a, 8H), 3,10 (s a, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,46 -2,42 (m, 2H), 2,16 -2,13 (m, 2H), 2,05 -2,02 (m, 1H), 1,73 -1,61 (m, 2H), 1,46 -1,35 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  526  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,14$  min.

## 5 Ejemplo 69

Dihidrocloruro de *N*-(*trans*-4-[[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]ciclohexil)-2-amino-3-metilbutanamida

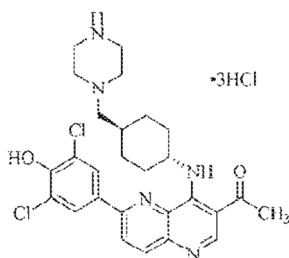


10 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(*trans*-4-[[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]ciclohexilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (0,19 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (35 mg, 30% a lo largo de dos etapas) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (dd,  $J = 11,4, 2,2$  Hz, 1H), 5,63 -5,57 (m, 1H), 3,88 -3,83 (m, 1H), 3,62 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,10 -2,12 (m, 3H), 1,81-1,53 (m, 4H), 1,08 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H); ESI MS  $m/z$  528  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,9% (AUC),  $t_R = 9,99$  min.

15

## Ejemplo 70

Trihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[*trans*-4-(piperacino-1-ilmetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona

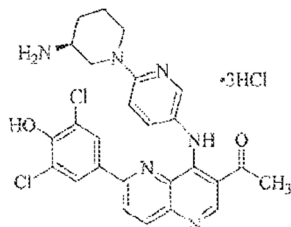


20 Siguiendo el procedimiento general IV-2, 4-((4-((3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il)amino)ciclohexil)metil)piperacino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,298 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (84 mg, 47% a lo largo de dos etapas) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,22 -8,11 (m, 2H), 7,59 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,76 -4,71 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,60 (s, 8H), 3,15 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,25 -2,23 (m, 2H), 2,02 -1,97 (m, 2H), 1,60 -1,58 (m, 2H), 1,24 -1,20 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  528  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,0% (AUC),  $t_R = 9,29$  min.

25

## Ejemplo 71

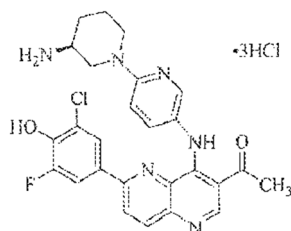
Trihidrocloruro de (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-[[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,197 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (42 mg, 33% a lo largo de dos etapas) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J = 9,5, 2,6$  Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,27 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,37 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 4,02 -3,99 (m, 1H), 3,52 -3,32 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,24 -2,22 (m, 1H), 2,07 -1,95 (m, 1H), 1,82 -1,77 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  523  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 97,5% (AUC),  $t_R = 9,56$  min.

## Ejemplo 72

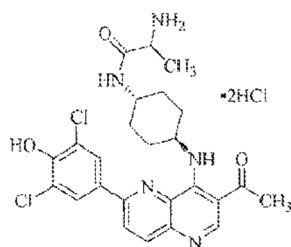
Trihidrocloruro de (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-[[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,20 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (42 mg, 34% a lo largo de dos etapas) como un sólido amarillo anaranjado:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 9,2, 2,6$  Hz, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,43 -4,36 (m, 1H), 3,94 -3,92 (m, 1H), 3,44 -3,32 (m, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,23 -2,15 (m, 1H), 2,05 -1,91 (m, 1H), 1,77 -1,73 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  507  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,57$  min.

## Ejemplo 73

- 25 Dihidrocloruro de N-{*trans*-4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]-ciclohexil}-2-aminopropanamida

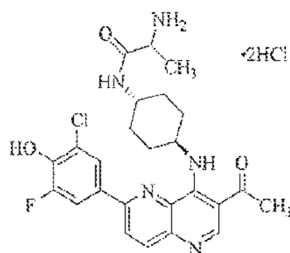


Siguiendo el procedimiento general IV-1, 1-{*trans*-4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexilamino}-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en bruto (0,13 mmol) se hizo reaccionar con HCl (5 ml, 2 M en éter) para suministrar el producto deseado (32 mg, 41% a lo largo de dos etapas) como un sólido pardo:

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 5,65-5,55 (m, 1H), 3,90 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,85 -3,76 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,50 -2,39 (m, 2H), 2,21 -2,10 (m, 2H), 1,78 -1,69 (m, 2H), 1,65 -1,52 (m, 2H), 1,51 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H); ESI MS  $m/z$  516  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,65$  min.

## Ejemplo 74

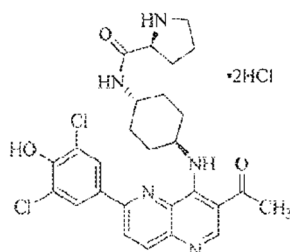
- 5 Dihidrocloreto de N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]-ciclohexil}-2-aminopropanamida



- 10 Siguiendo el procedimiento general IV-1, 1-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexilamino}-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,13 mmol) se hizo reaccionar con HCl (5 ml, 2 M en éter) para suministrar el producto deseado (6.0 mg, 8% a lo largo de dos etapas) como un sólido blanco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,00 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 11,6, 1,8$  Hz, 1H), 5,65 -5,57 (m, 2H), 3,94 -3,77 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,50 -2,40 (s, 2H), 2,20 -2,12 (m, 2H), 1,78 -1,58 (m, 2H), 1,61 -1,52 (m, 2H), 1,51 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H); ESI MS  $m/z$  500  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 99,0% (AUC),  $t_R = 9,59$  min.

- 15 Ejemplo 75

Dihidrocloreto de (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]-ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida

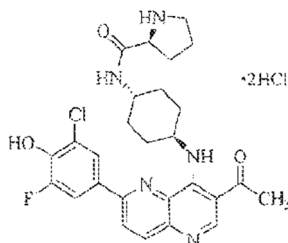


- 20 Siguiendo el procedimiento general IV-1, 2-{4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexilcarbamoyl}pirrolidino-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (0,19 mmol) se hizo reaccionar con HCl (5 ml, 2 M en éter) para suministrar el producto deseado (70 mg, 58% a lo largo de dos etapas) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,09 (s, 2H), 5,66 -5,53 (m, 1H), 4,24 (dd,  $J = 8,5, 6,9$  Hz, 1H), 3,90 -3,77 (m, 1H), 3,46 -3,30 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,51 -2,40 (m, 3H), 2,22 -1,94 (m, 5H), 1,80 -1,53 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  542  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,9% (AUC),  $t_R = 9,88$  min.

25

## Ejemplo 76

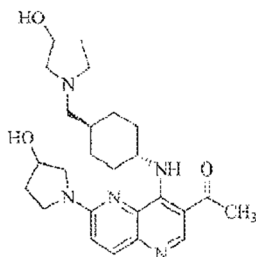
Dihidrocloreto de (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]-ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida



- 5 Siguiendo el procedimiento general IV-1, 1-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexilamino}-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,19 mmol) se hizo reaccionar con HCl (5 ml, 2 M en éter) para suministrar el producto deseado (46 mg, 45% a lo largo de dos etapas) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,00 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 11,4, 1,8$  Hz, 1H), 5,69 -5,52 (m, 1H), 4,23 (dd,  $J = 8,5, 6,9$  Hz, 1H), 3,80 -3,88 (m, 1H), 3,47 -3,32 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,51 -2,39 (m, 3H), 2,20 -2,13 (m, 2H), 2,12 -1,95 (m, 3H), 1,81 -1,68 (m, 2H), 1,67 -1,52 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  527  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,69$  min.

## Ejemplo 77

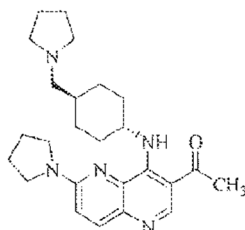
1-(6-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-4-(*trans*-4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general V, metanosulfonato de {4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-il)-amino]ciclohexilmetilo (170 mg, 0,41 mmol) se hizo reaccionar con pirrolidin-3-ol (680 mg, 7,8 mmol) para suministrar el producto (33 mg, 17%) como un sólido pardo anaranjado:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,63 -5,55 (m, 1H), 4,61 -4,54 (m, 1H), 4,40 -4,30 (m, 1H), 3,79 -3,65 (m, 3H), 3,60 -3,52 (m, 1H), 2,88 -2,80 (m, 1H), 2,79 -2,70 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,63 -2,53 (m, 1H), 2,53 -2,48 (m, 1H), 2,47 -2,35 (m, 2H), 2,30 -2,05 (m, 6H), 2,00 -1,89 (m, 2H), 1,75 -1,70 (m, 1H), 1,62 -1,52 (m, 1H), 1,40 -1,31 (m, 2H), 1,21 -1,10 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  454  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,1 % (AUC),  $t_R = 8,66$  min.

## Ejemplo 78

1-{6-(Pirrolidin-1-il)-4-[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona

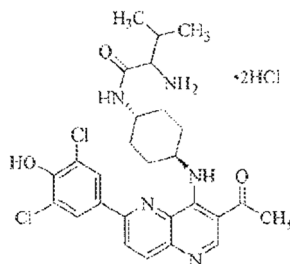


- 25 Siguiendo el procedimiento general V, metanosulfonato de {4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]-ciclohexil}metilo (180 mg, 0,437 mmol) se hizo reaccionar con pirrolidina (34 mg, 0,48 mmol) para suministrar el producto deseado (34 mg, 18%) como un sólido pardo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,61 -3,53 (m, 4H), 2,63 (s, 6H), 2,45 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,30 -2,18

(m, 2H), 2,14 -2,04 (m, 4H), 1,98 -1,91 (m, 2H), 1,89 -1,80 (m, 4H), 1,68 -1,55 (m, 1H), 1,40 -1,28 (m, 2H), 1,18 -1,08 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  422  $[M + H]^+$ ; HPLC 97,5% (AUC),  $t_R = 9,68$  min.

## Ejemplo 79

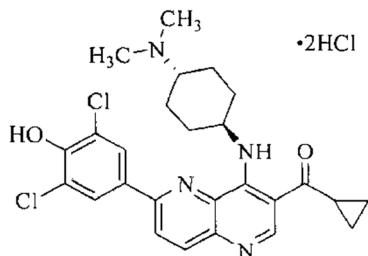
- 5 Dihidrocloreto de N-{*trans*-4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)]-1,5-naftiridin-4-ilamino]-ciclohexil}-2-amino-3-metilbutanamida



- 10 Siguiendo el procedimiento general IV-2, 1-(4-(3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)ciclohexilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,19 mmol) se hizo reaccionar con HCl (5 ml, 2 M en éter) para suministrar el producto deseado (55 mg, 47% a lo largo de dos etapas) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,14 (s, 1 H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 5,67 -5,53 (m, 1H), 3,91 -3,80 (m, 1H), 3,62 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,49 -2,40 (m, 2H), 2,25 -2,10 (m, 3H), 1,81 -1,54 (m, 4H), 1,07 (dd,  $J = 9,0,6,9$  Hz, 6H); ESI MS  $m/z$  544  $[M + H]^+$ ; HPLC 99,0% (AUC),  $t_R = 10,15$  min.

## Ejemplo 80

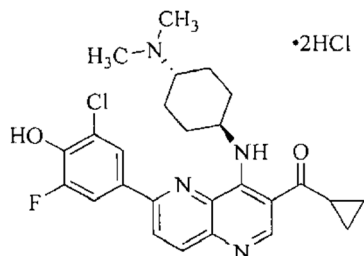
- 15 Dihidrocloreto de Ciclopropil{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[*trans*-4-(dimetilamino)-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}metanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, {6-cloro-4-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona (50 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloreto para suministrar el producto deseado (65 mg, 84%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,43 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 5,64 -5,54 (m, 1H), 3,51 -3,44 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,93 -2,89 (m, 1H), 2,63 -2,56 (m, 2H), 2,32 -2,24 (m, 2H), 1,87 -1,68 (m, 4H), 1,33 -1,18 (m, 4H).; ESI MS  $m/z$  499  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,12$  min.

## Ejemplo 81

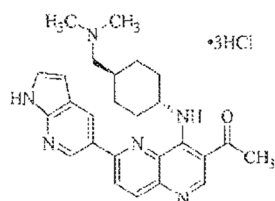
Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, {6-cloro-4-*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona (50 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro -4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (61 mg, 0,23 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (58 g, 78%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,43 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 11,6,2,2 Hz, 1H), 5,66-5,56 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 4H). ESI MS  $m/z$  483  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 9,84 min.

## Ejemplo 82

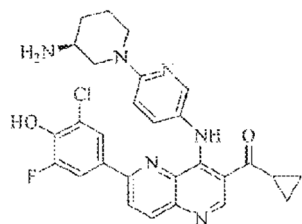
Trihidrocloruro de 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-{6-cloro-4-*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona (60 mg, 0,17 mmol) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (60 mg, 0,25 mmol) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (7,5 mg, 9%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,19 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 3,18 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H). ESI MS  $m/z$  443  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 9,25 min.

## Ejemplo 83

- 25 (S)-{4-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona

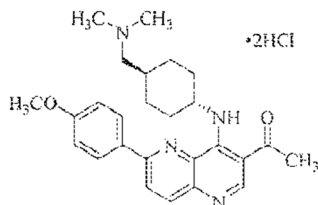


- 30 Siguiendo el procedimiento general IV-2, 1-{5-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-3-(ciclopropanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]piridin-2-il}piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con TFA (3 ml) para suministrar el producto deseado (33 mg, 40%) como un sólido rojo anaranjado:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33

(dd,  $J = 9,0, 2,8$  Hz, 1H), 6,94 (dd,  $J = 12,6, 2,3$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1 H), 4,20 -4,10 (m, 1H), 3,87 -3,77 (m, 1H), 3,30 -3,21 (m, 1H), 3,13 -3,03 (m, 2H), 2,91 -2,83 (m, 1H), 2,17 -2,06 (m, 1H), 1,90 -1,82 (m, 1H), 1,77 -1,51 (m, 2H), 1,43 -1,04 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  533  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,97$  min.

## Ejemplo 84

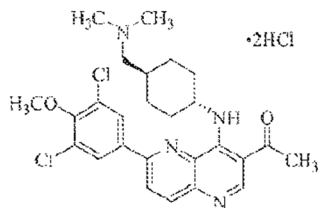
- 5 Dihidrocloruro de 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-6-(4-metoxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (72 g, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con ácido (4-metoxifenil)borónico (45 g, 0,30 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (80 mg, 79%) como un sólido naranja:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,15 -8,03 (m, 2H), 7,24 -7,12 (m, 2H), 5,73 -5,59 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,13 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,50 -2,42 (m, 2H), 2,09 -1,96 (m, 3H), 1,77 -1,60 (m, 2H), 1,45 -1,25 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  433  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,83$  min.

## Ejemplo 85

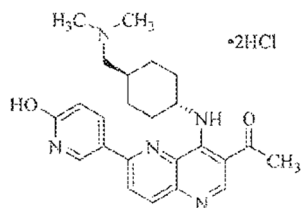
- 15 Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (77 g, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido (3,5-dicloro-4-metoxifenil)borónico (70 g, 0,32 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (80 g, 66%) como un sólido pardo:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ) 8,9,18 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,39 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 5,74 -5,59 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,09 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,48 -2,40 (m, 2H), 2,10 -2,00 (m, 3H), 1,79 -1,61 (m, 2H), 1,50 -1,31 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  501  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,49$  min.

## Ejemplo 86

- 25 Dihidrocloruro de 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona

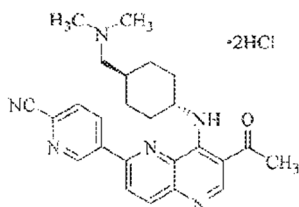


- 30 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (74 g, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido (6-hidroxipiridin-3-il)borónico (43 g, 0,31 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (49 g, 48%) como un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,41-8,29 (m, 4H), 6,76 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 5,58 -5,50 (m, 1H),

3,13 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,49 -2,40 (m, 2H), 2,08 -2,00 (m, 3H), 1,73 -1,61 (m, 2H), 1,39 -1,27 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  420  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 8,43$  min.

## Ejemplo 87

Dihidrocloruro de 5-(7-acetil-8-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)picolinonitrilo



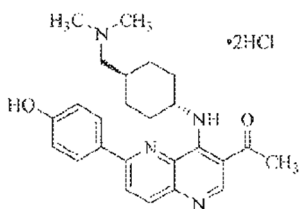
5

Seguendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo-hexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (77 g, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (72 g, 0,32 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (100 g, 95%) como un sólido pardo claro:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,46 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,70 (dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz, 1H), 8,63 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,58 -5,50 (m, 1H), 3,14 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 2,49 -2,42 (m, 2H), 2,05 -1,97 (m, 3H), 1,75 -1,65 (m, 2H), 1,39 -1,27 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  429  $[M + H]^+$ ; HPLC 96,2% (AUC),  $t_R = 8,88$  min.

10

## Ejemplo 88

Dihidrocloruro de 1-(4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



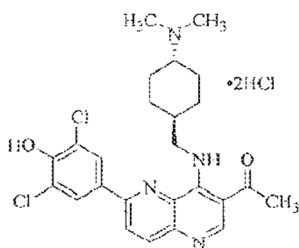
15

Seguendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (76 g, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico (43 g, 0,32 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (35 g, 34%) como un sólido amarillo:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,41 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,03 -7,97 (m, 2H), 7,04 -6,98 (m, 2H), 5,73 -5,62 (m, 1H), 3,11 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,50 -2,42 (m, 2H), 2,06 -1,99 (m, 3H), 1,73 -1,61 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  419  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,24$  min.

20

## Ejemplo 89

Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]-metilamino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona



25

Seguendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]metilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (100 mg, 0,27 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (86 g, 0,30 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (50 mg, 38%) como un sólido amarillo claro:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,45 (dd,  $J = 9,0, 1,5$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 4,51 (dd,  $J = 7,2, 1,9$  Hz, 2H), 3,33 -3,24 (m, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,78 (s,

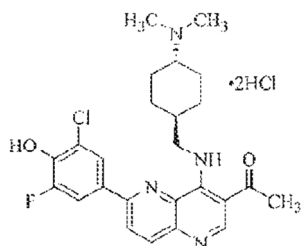
30



3H), 2,30 -2,20 (m, 4H), 2,03 (dtd, J = 18,7, 7,3, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 1,65 (qd, J = 13,2, 12,3, 3,8 Hz, 2H), 1,42 (qd, J = 14,6, 13,8, 3,6 Hz, 2H), 0,14 -0,06 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  487  $[M + H]^+$ ; HPLC 95,0 % (AUC),  $t_R$  = 9,74 min.

## Ejemplo 90

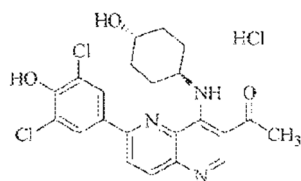
5 Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[[*trans*-4-(dimetilamino)-ciclohexil]metilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona



10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-[[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]-metilamino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona (100 g, 0,27 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (85 g, 0,30 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (50 g, 38%) como un sólido blanco:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,01 -7,95 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,27 (dt, J = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (d, J = 16,7 Hz, 6H), 2,28 -2,19 (m, 1 H), 2,09 -1,95 (m, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,64 (qd, J = 12,8, 12,1, 3,7 Hz, 1H), 1,41 (qd, J = 14,0, 13,3, 3,4 Hz, 1H), 1,27 (dd, J = 23,6, 12,3 Hz, 1H); ESI MS  $m/z$  471  $[M + H]^+$ ; HPLC 98,9% (AUC),  $t_R$  = 8,55 min.

## 15 Ejemplo 91

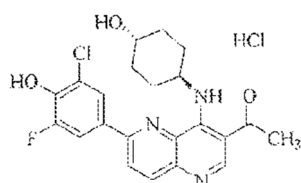
Hidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]-etanona



20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona (160 mg, 0,50 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (165 mg, 0,60 mmol) seguido por la formación de la sal de hidrocloreuro para suministrar el producto deseado (120 mg, 56%) como un sólido amarillo claro:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 5,60 (tt, J = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 3,75 (tt, J = 9,6, 4,2 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,42 -2,35 (m, 2H), 2,14 -2,06 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  430  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R$  = 10,9 min.

## 25 Ejemplo 92

Hidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona

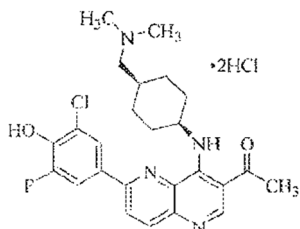


30 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona (160 mg, 0,50 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (160 g, 0,60 mmol) seguido por la formación de la sal de hidrocloreuro para suministrar el producto deseado (120 mg, 57%) como un sólido blancuzco:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,45 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 5,60 (dc, J = 10,1, 4,5 Hz, 1H), 4,94 -4,83 (m, 1H), 3,75 (tt, J = 7,6, 3,9 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,41 -3,31

(m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,38 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 2H), 2,14 -2,07 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,74 -1,57 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  446  $[M + H]^+$ ; HPLC 96,7% (AUC),  $t_R = 11,1$  min.

## Ejemplo 93

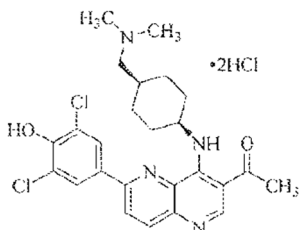
- 5 Dihidrocloreto de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({*cis*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*cis*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (120 mg, 0,30 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (100 mg, 0,30 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloreto para suministrar el producto deseado (150 mg, 81%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,45 -8,30 (m, 1H), 7,99 (c, J = 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,90 -7,82 (m, 1H), 5,93 (p, J = 4,2 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,15 (dddt, J = 44,4, 14,7, 11,4, 4,1 Hz, 3H), 2,01 -1,86 (m, 2H), 1,61 (dtd, J = 14,3, 10,8, 3,6 Hz, 3H), 1,20 (s, 1H); ESI MS  $m/z$  471  $[M + H]^+$ ; HPLC 95,7% (AUC),  $t_R = 9,9$  min.

## Ejemplo 94

- 15 Dihidrocloreto de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({*cis*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il}etanona

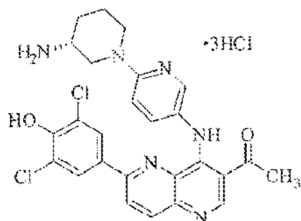


- 20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*cis*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (120 mg, 0,30 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (100 mg, 0,30 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloreto para suministrar el producto deseado (150 mg, 81%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 5,92 (p, J = 4,4 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,25 -2,05 (m, 3H), 1,99 -1,88 (m, 2H), 1,62 (dtd, J = 14,1, 11,2, 10,8,3,7 Hz, 3H), 1,20 (s, 1 H); ESI MS  $m/z$  487  $[M + H]^+$ ; HPLC 96,5% (AUC),  $t_R = 9,9$  min.

25

## Ejemplo 95

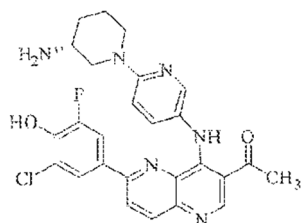
Trihidrocloruro de (*R*)-1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general IV-2, 1-(5-(3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (60 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con TFA (1,5 ml) para suministrar el producto deseado (37 mg, 74%) como un sólido pardo amarillento:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,28 (s, 1H), 8,49-8,31 (m, 2H), 8,16 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 9,1, 2,8$  Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,98 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,40 (dd,  $J = 12,7, 3,6$  Hz, 1H), 3,93 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 3,41-3,19 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  523  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,1 % (AUC),  $t_R = 9,87$  min.
- 10

## Ejemplo 96

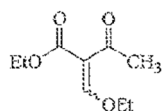
(*R*)-1-{4-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general IV-2, 1-(5-(3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2,0 ml) para suministrar el producto deseado (56 mg, 67%) como un sólido pardo amarillento:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,27 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 9,1, 2,8$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,39 (dd,  $J = 12,6, 3,4$  Hz, 1H), 3,38-3,94 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 5H), 2,79 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H).; ESI MS  $m/z$  507  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,8% (AUC),  $t_R = 9,34$  min.
- 20

## Ejemplo 97

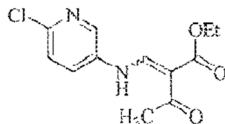
2-(Etoximetilen)-3-oxobutanoato de etilo



- 25 Una mezcla de acetoacetato de etilo (100 g, 0,77 mol), ortoformiato de trietilo (130 g, 0,92 mol) y anhídrido acético (150 g, 1,5 mol) se calentó a 135°C durante 6 -18 h en un matraz de fondo redondo que estaba equipado con un aparato de destilación para recoger el etanol generado durante la reacción. La reacción se enfrió, se concentró y el residuo se destiló bajo alto vacío para obtener el producto deseado (100 g, 70%) como un aceite amarillo claro: ESI MS  $m/z$  187  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Ejemplo 98

## 2-[(6-Cloropiridin-3-ilamino)metilen]-3-oxobutanoato de etilo

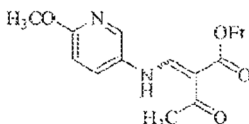


5 Una mezcla de 2-(etoximetilen)-3-oxobutanoato de etilo (48 g, 0,26 mol) y 2-cloro-5-aminopiridina (33 g, 0,26 mol) en clorobenceno (150 ml) se calentó a 135°C durante 4 h en un matraz de fondo redondo que estaba equipado con un aparato de destilación para recoger el etanol generado durante la reacción. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró y el residuo se trituró en éter dietílico y se filtró para obtener el producto deseado (55 g, 79%) como un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,76 (d, 12,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52 -7,48 (m, 1H), 7,37 -7,34 (m, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 269 [M + H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 99

## 2-[(6-Metoxipiridin-3-ilamino)metilen]-3-oxobutanoato de etilo

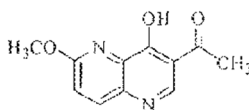


15 Una mezcla de 2-(etoximetilen)-3-oxobutanoato de etilo (100 g, 0,54 mol) y 2-metoxi-5-aminopiridina (67 g, 0,54 mol) en clorobenceno (500 ml) se calentó a 135°C durante 4 h en un matraz de fondo redondo que estaba equipado con un aparato de destilación para recoger el etanol generado durante la reacción. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró y el residuo se trituró en éter dietílico y se filtró para obtener el producto deseado (120 g, 84%) como un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,74 (d, 12,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 265 [M + H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 100

## 1-(4-Hidroxi-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-il)etanona

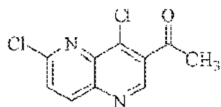


25 Se añadió 2-[(6-metoxipiridin-3-ilamino)metilen]-3-oxobutanoato de etilo (75 g, 0,28 mol) en porciones a lo largo de 3 a 5 min a un matraz que contenía Dowtherm™ A (500 ml) a 250°C y la mezcla de reacción se agitó durante de 30 a 60 min adicionales. La mezcla de reacción se retiró de la fuente de calor, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos para facilitar la precipitación. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos y acetonitrilo y se secaron bajo vacío para suministrar el producto deseado (60 g, 46%) como un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,48 (s a, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 -7,37 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 -6,99 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,61 (s, 3H); ESI MS *m/z* 219 [M + H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 101

## 1-(4,6-Dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona



Preparación siguiendo la ruta sintética esbozada en el Esquema 1:

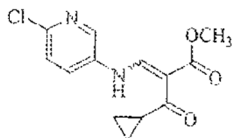
- 5 Se añadió 2-[(6-cloropiridin-3-ilamino)métlen]-3-oxobutanoato de etilo (10 g, 27 mmol) en porciones a lo largo de 3 a 5 min a un matraz que contenía Dowtherm™ A (500 ml) a 250°C y la mezcla de reacción se agitó durante de 30 a 45 min adicionales. La mezcla de reacción se retiró de la fuente de calor, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos para facilitar la precipitación. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron bajo vacío para suministrar el producto intermedio 1-(6-cloro-4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-il)etanona que se calentó en oxiclورو de fósforo puro con *N,N*-dimetilformamida catalítica durante 4 h a 70°C. La reacción se enfrió y se vertió lentamente en una mezcla agitada vigorosamente de bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo enfriados con hielo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (3 g, 46% a lo largo de dos etapas) como un sólido pardo: ESI MS *m/z* 241 [M + H]<sup>+</sup>.

Preparación siguiendo la ruta sintética esbozada en el Esquema 2:

- Se añadieron cloruro de trimetilsililo (173 g, 1,6 mol) y yoduro sódico (140 g, 0,96 mol) a una suspensión de 2-[(6-metoxipiridin-3-ilamino)métlen]-3-oxobutanoato de etilo (70 g, 0,32 mol) en acetonitrilo (800 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió tiosulfato sódico acuoso saturado. La mezcla se concentró para retirar el acetonitrilo, se diluyó con salmuera y los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar el producto intermedio 1-(4,6-dihidroxi-1,5-naftiridin-3-il)etanona. Este producto intermedio se suspendió en dicloroetano (350 ml) seguido por la adición de oxiclورو de fósforo (200 ml) y *N,N*-dimetilformamida catalítica y la mezcla de reacción se agitó con calor a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó al verter lentamente en bicarbonato sólido acuoso saturado o hidróxido sódico 3 N enfriados con hielo. La mezcla de reacción desactivada se concentró para retirar el dicloroetano y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se purificaron mediante cromatografía (sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (50 g, 74% a lo largo de 2 etapas) como un sólido pardo: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28 -3,18 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), ESI MS *m/z* 241 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 102

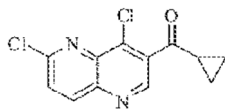
## 3-(6-Cloropiridin-3-ilamino)-2-(ciclopropanocarbonil)acrilato de metilo



- Una mezcla de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (7,2 g, 50 mmol), ortoformiato de trietilo (13 ml, 75 mmol) y 2-cloro-5-aminopiridina (6,4 g, 50 mmol) se calentó a 145°C durante 3 h en un matraz de fondo redondo que estaba equipado con un aparato de destilación de corto recorrido para recoger el etanol generado durante la reacción. La reacción se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos/acetato de etilo) para suministrar el producto deseado (4,2 g, 28%) como un aceite amarillo claro: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,78 (d, 12,5 Hz, 1H), 8,40 -8,34 (m, 1H), 8,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,51 -7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28 -3,18 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 -1,09 (m, 2H), 1,02 -0,86 (m, 2H). ESI MS *m/z* 281 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 103

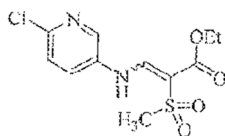
## Ciclopropil(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)metanona



Se añadió 3-(6-cloropiridin-3-ilamino)-2-(ciclopropanocarbonil)acrilato de metilo (4,2 g, 15 mmol) en porciones a lo largo de 3 a 5 min a un matraz que contenía Dowtherm™ A (500 ml) a 250°C y la mezcla de reacción se agitó durante de 30 a 45 min adicionales. La mezcla de reacción se retiró de la fuente de calor, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos para facilitar la precipitación. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron bajo vacío para suministrar el producto intermedio (6-cloro-4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona que se agitó con calor a 70°C en oxiclورو de fósforo puro (10 ml) con *N,N*-dimetilformamida catalítica durante 4 h. La reacción se enfrió y se vertió lentamente en una mezcla agitada vigorosamente de bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo enfriados con hielo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (0,78 g, 20% a lo largo de dos etapas) como un sólido pardo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,7,4,5 Hz, 1H), 1,52 -1,42 (m, 2H), 1,32 -1,22 (m, 2H); ESI MS *m/z* 268 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 104

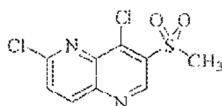
## 3-(6-Cloropiridin-3-ilamino)-2-(metilsulfonil)acrilato de etilo



Una mezcla de 3-etoxi-2-(metilsulfonil)acrilato de etilo (7,0 g, 32 mmol) y 2-cloro-5-aminopiridina (4,1 g, 32 mmol) en clorobenceno (16 ml) se agitó con calor a 135°C durante 3 h en un matraz de fondo redondo que estaba equipado con un aparato de destilación de corto recorrido para recoger el etanol generado durante la reacción. La reacción se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo) para suministrar el producto deseado (8,2 g, 84%) como un aceite amarillo claro: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,61 (d, 13,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 305 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 105

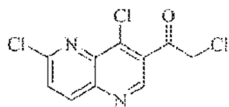
## 2,8-Dicloro-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridina



Se añadió 3-(6-cloropiridin-3-ilamino)-2-(metilsulfonil)acrilato de etilo (8,2 g, 30 mmol) en porciones a lo largo de 3 a 5 min a un matraz que contenía Dowtherm™ A (500 ml) a 250°C y la mezcla de reacción se agitó durante de 30 a 45 min adicionales. La mezcla de reacción se retiró de la fuente de calor, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos para facilitar la precipitación. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron bajo vacío para suministrar el producto intermedio 6-cloro-3-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-4-ol que se agitó con calor a 70°C en oxiclورو de fósforo puro (31 ml) con *N,N*-dimetilformamida catalítica durante 4 h. La reacción se enfrió y se vertió lentamente en una mezcla agitada vigorosamente de bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo enfriados con hielo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (2,7 g, 33% a lo largo de dos etapas) como un sólido pardo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,50 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H); ESI MS *m/z* 278 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 106

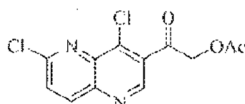
## 2-Cloro-1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (4,3 g, 12 mmol) a una solución de 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (3,0 g, 12 mmol) en THF (120 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, diclorometano/acetato de etilo) para suministrar el producto deseado (1,1 g, 32%) como un sólido blancuzco. ESI MS  $m/z$  275 [M + H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 107

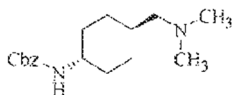
## Acetato de 2-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)-2-oxoetilo



- 15 Se añadió 2-cloro-1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (0,26 g, 0,96 mmol) a una solución de ácido acético (0,32 ml, 5,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,87 ml, 5,0 mmol) en acetona (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, diclorometano/acetato de etilo) para suministrar el producto deseado (0,12 g, 42%) como un sólido blanco. ESI MS  $m/z$  299 [M + H]<sup>+</sup>.

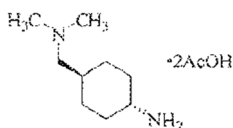
## Ejemplo 108

- 20 4-[(Dimetilamino)metil]ciclohexilcarbamato de bencilo



- 25 Se añadieron formaldehído (14 ml, 0,17 mol, solución al 37%) y ácido fórmico (6,5 ml, 0,17 mol) a una suspensión de 4-(aminometil)ciclohexilcarbamato de bencilo disponible comercialmente (15 g, 57 mmol) en agua (150 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h, se enfrió hasta ta, se neutralizó con NaOH 2 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (16 g, 96%) como un sólido cerosos de color canela.: APCI MS  $m/z$  291 [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 109

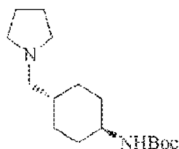
Sal diacética de *trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexanamina

- 30 Se añadió 4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilcarbamato de bencilo (16 g, 54 mmol) en metanol/ácido acético (300 ml, 3:1) a un matraz que contenía Pd/C (1,5 g, Degussa tipo E101) en metanol/ácido acético (100 ml, 3:1) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de diatomáceas, el filtrado se concentró y se azeotropizó con tolueno. El aceite espeso se secó bajo vacío para dar el producto deseado (18 g, bruto) como un sólido ceroso que se usó sin purificación: <sup>1</sup>H RMN (300

MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,11 -2,98 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,07 (d a, *J* = 13,9 Hz, 4H), 2,02 -1,86 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,79 -1,67 (m, 1H), 1,53 -1,35 (m, 2H), 1,20 -1,05 (m, 2H).

## Ejemplo 110

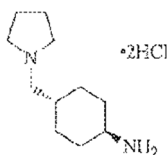
[*trans*-4-(Pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo



10 Se añadió pirrolidina (5,0 ml, 60 mmol) gota a gota a una suspensión de metanosulfonato de *trans*-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metilo (1,8 g, 6,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g, 12 mmol) y KI (600 mg, 3,6 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 16 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con una mezcla de CHCl<sub>3</sub>/isopropanol (3:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, metanol/diclorometano) para suministrar el producto deseado (1,3 g, 76%) como un sólido blanco. ESI MS *m/z* 283 [C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 111

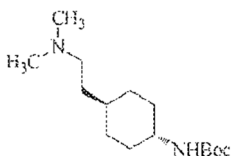
Dihidrocloreto de *trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexanamina



20 Se añadieron HCl acuoso 6 N (6 ml) y agua (6 ml) a una solución de (*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 4,5 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó con calor a 65°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para suministrar el producto deseado (1,2 g, >99%) como un sólido blancuzco. ESI MS *m/z* 183 [C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 112

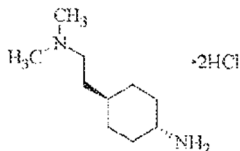
(*trans*-4-[2-(Dimetilamino)etil]ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



30 Se añadieron cianoborohidruro sódico (750 mg, 12 mmol) y ácido acético (1 gota) a una suspensión de [*trans*-4-(2-aminoetil)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (970 mg, 4,0 mmol) y paraformaldehído (360 mg, 12 mmol) en metanol (40 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con una mezcla de CHCl<sub>3</sub>/isopropanol (3:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, metanol/diclorometano) para suministrar el producto deseado (340 mg, 31%) como un sólido blanco. ESI MS *m/z* 271 [C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>

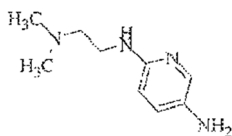


## Ejemplo 113

Dihidrocloreto de *trans*-4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexanamina

- 5 Siguiendo el procedimiento general IV-1, {*trans*-4-[2-(dimetilamino)etil]-ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (330 mg, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con 6 N HCl (2 ml) para suministrar el producto deseado como un aceite incoloro viscoso que se usó sin purificación.

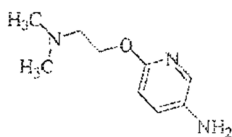
## Ejemplo 114

N<sup>2</sup>-[2-(Dimetilamino)etil]piridino-2,5-diamina

- 10 Se añadieron N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (310 mg, 3,5 mmol) y trietilamina (0,64 ml, 4,6 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,1 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se desgasificó con nitrógeno, se cargó con Pd al 10% en peso/C catalítico (0,3 g) y la mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de hidrógeno [0,28 MPa (40 psi)] hasta que la reducción fuera completa según se indicaba mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra diatomea y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (280 mg, 50%) como un sólido púrpura: ESI MS m/z 181 [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>.
- 15

## Ejemplo 115

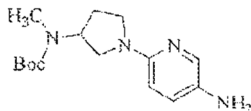
- 20 6-[2-(Dimetilamino)etoxi]piridin-3-amina



- 25 Se añadieron 2-(dimetilamino)etanol (309 mg, 3,5 mmol) y NaH al 60% en peso (0,15 g, 3,7 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,1 mmol) en dioxano (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción estuviera finalizada mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se desgasificó con nitrógeno, se cargó con Pd al 10% en peso/C catalítico (0,3 g) y la mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de hidrógeno [0,28 MPa (40 psi)] hasta que la reducción fuera completa mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra diatomea y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (340 mg, 61%) como un sólido púrpura: ESI MS m/z 182 [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup>.
- 30

## Ejemplo 116

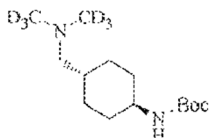
[1-(5-Aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-il](metil)carbamato de *tert*-butilo



- 5 Se añadieron trietilamina (0,70 ml, 5,0 mmol) y 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,1 mmol) a una solución de metil(pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo disponible comercialmente (1,0 g, 5,0 mmol) en THF (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con un NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para suministrar el producto deseado (1,0 g, cuant.) como un sólido amarillo. El sólido se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se desgasificó con nitrógeno, se cargó con Pd al 10% en peso/C catalítico (0,5 g) y la mezcla de reacción se puso bajo
- 10 una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que la reducción fuera completa mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra diatomácea y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (940 mg, 100%) como un aceite rojo. ESI MS *m/z* 293 [C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 117

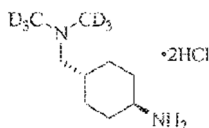
- 15 {*trans*-4-[(Dimetil-*d*<sub>6</sub>-amino)metil]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo



- 20 Se añadió hidrocloreto de dimetil-*d*<sub>6</sub>-amina (350 mg, 4,0 mmol) a una suspensión de metanosulfonato de *trans*-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]metilo (310 mg, 1,0 mmol), KI (330 mg, 2,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y el recipiente de reacción se calentó en un microondas CEM® a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró para suministrar el producto (240 mg, 90%) como un sólido pardo claro. ESI MS *m/z* 263 [C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>D<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 118

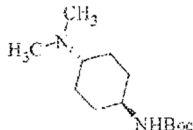
Dihidrocloreto de *trans*-4-[(dimetilamino-*d*<sub>6</sub>)metil]ciclohexanamina



- 25 Se añadieron agua (5 ml) y HCl (6,0 M en H<sub>2</sub>O, 5,0 ml, 30 mmol) a una solución de {*trans*-4-[(dimetil-*d*<sub>6</sub>-amino)metil]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (750 mg, 2,9 mmol) en THF (10 ml). La solución resultante se agitó con calor a 65°C durante 2 h, se concentró y se secó para obtener un semisólido blanco que se usó sin purificación o caracterización adicional.

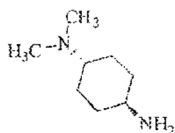
30

## Ejemplo 119

*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

- 5 Se añadió ácido acético (catalítico) a una solución de *trans*-4-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (750 mg, 3,5 mmol), paraformaldehído (320 mg, 10 mmol) y cianoborohidruro sódico (660 mg, 13 mmol) en metanol (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las capas de cloruro de metileno se separaron. La capa acuosa se ajustó hasta pH 10 usando hidróxido sódico 1 M seguido por extracción con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró para suministrar el producto deseado (800 mg, 95%) como un sólido blanco: ESI MS *m/z* 243 [C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.
- 10

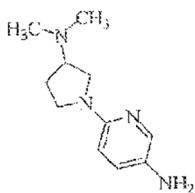
## Ejemplo 120

*trans*-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetilciclohexano-1,4-diamina

- 15 Se añadió TFA (5 ml) a una solución de *trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (800 mg, 3,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó con calor a 75°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se cargó en una columna de intercambio iónico SCX<sup>®</sup>, se barrió con metanol y a continuación amoníaco 7 N en metanol para obtener el producto deseado. Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta sequedad para obtener el producto deseado como la base libre (400 mg, 85%) como un aceite naranja: ESI MS *m/z* 143 [C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

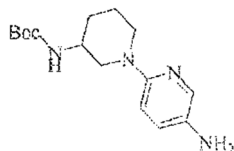
## 20 Ejemplo 121

## 6-[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-amina



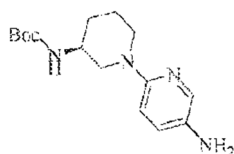
- 25 Se añadieron *N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (400 mg, 3,5 mmol) y trietilamina (0,64 ml, 4,6 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,1 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se desgasificó con nitrógeno, se cargó con Pd al 10% en peso/C catalítico (0,3 g) y la mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de hidrógeno [0,28 MPa (40 psi)] hasta que la reacción era completa según se indicaba mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra diatomea y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (360 mg, 56%) como un sólido púrpura: ESI MS *m/z* 207 [C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>.
- 30

## Ejemplo 122

1-(5-Aminopiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

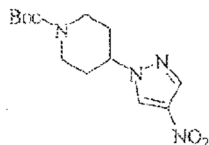
5 Se añadieron piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (700 mg, 3,5 mmol) y trietilamina (0,64 ml, 4,6 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,1 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se desgasificó con nitrógeno, se cargó con Pd al 10% en peso/C catalítico (0,3 g) y la mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de hidrógeno [0,28 MPa (40 psi)] hasta que la reacción era completa según se indicaba mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra diatomácea y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (850 mg, 93%) como un sólido púrpura: ESI MS m/z 293 [C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 123

1-(5-Aminopiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo

15 Se añadieron piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (700 mg, 3,5 mmol) y trietilamina (0,64 ml, 4,6 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,1 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se desgasificó con nitrógeno, se cargó con Pd al 10% en peso/C catalítico (0,3 g) y la mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de hidrógeno [0,28 MPa (40 psi)] hasta que la reacción era completa según se indicaba mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra diatomácea y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (945 mg, cuant.) como un sólido púrpura: ESI MS m/z 293 [C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

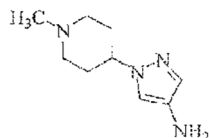
## Ejemplo 124

4-(4-Nitro-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (6,0 g, 30 mmol) a una solución de nitropirazol (3,0 g, 25 mmol), 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,0 g, 30 mmol) y trifetilfosfina (7,9 g, 30 mmol) en THF (200 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (4,2 g, 57%) como un sólido blanco:

## Ejemplo 125

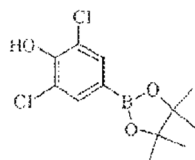
## 1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina



- 5 Se añadió una solución de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,7 mmol) en THF (10 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,32 g, 8,4 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó con calor a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se desactivó mediante la adición lenta de etanol (0,3 ml), a continuación agua (0,3 ml) y finalmente NaOH acuoso 3 N (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min, se filtró y el filtrado se concentró y se secó para obtener el producto deseado (280 mg) que se usó sin purificación: ESI MS m/z 181 [M + H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 126

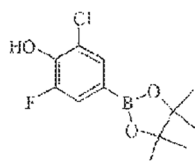
## 2,6-Dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol



- 15 Un matraz se cargó con 4-bromo-2,6-diclorofenol (45 g, 0,20 mol), KOAc (39 g, 0,40 mol), bis(pinacolato)diboro (61 g, 0,22 mol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8,1 g, 0,010 mol) seguido por la adición de 1,4-dioxano (1.200 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se agitó con calor a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos/acetato de etilo) para obtener un aceite amarillo que se trató con hexanos y los sólidos resultantes se filtraron para obtener el producto deseado (24 g, 44%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,2, 1,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H).

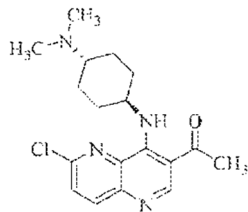
## 20 Ejemplo 127

## 2-Cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol



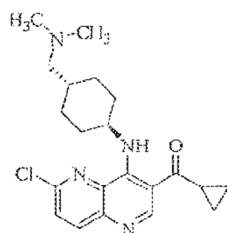
- 25 Siguiendo el procedimiento esbozado en el Ejemplo 106, 4-bromo-2-cloro-6-fluorofenol (270 mg, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con bis(pinacolato)diboro (305 mg, 1,2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (98 mg, 0,12 mmol) para suministrar el producto deseado (340 mg, cuant.) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,2, 1,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H).

## Ejemplo 128

1-{6-Cloro-4-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona

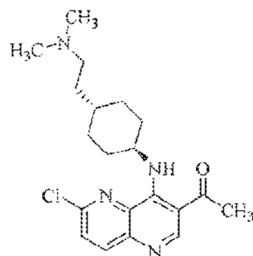
- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con dihidrocloruro de *trans*-*N,N*'-dimetilciclohexano-1,4-diamina (336 mg, 1,6 mmol) para suministrar el producto deseado (156 mg, 38%) como un sólido pardo claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,88 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,07 -4,92 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,39 -2,32 (m, 2 H), 2,31 -2,22 (m, 1 H), 2,07 -1,99 (m, 2H), 1,56 -1,35 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  347  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 129

10 (6-Cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona

- 15 Siguiendo el procedimiento general I, ciclopropil(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)-metanona (267 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con sal de ácido diacético de *trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexanamina (270 mg, 1,0 mmol) para suministrar el producto deseado (150 mg, 39%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,85 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 2,72 -2,62 (m, 1H), 2,31 -2,24 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,13 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,96 -1,89 (m, 2H), 1,55 -1,46 (m, 1 H), 1,36 (qd,  $J = 12,4, 3,3$  Hz, 2H), 1,28 -1,22 (m, 2H), 1,21 -1,09 (m, 2H), 1,08 -1,02 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  387  $[\text{M} + \text{H}]^+$

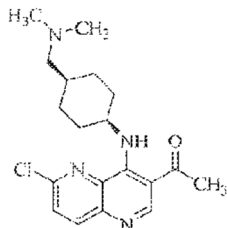
## Ejemplo 130

1-(6-Cloro-4-{*trans*-4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona

- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con dihidrocloruro de *trans*-4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexanamina (300 mg, 1,2 mmol) para suministrar el producto deseado (140 mg, 36%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,88 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,04 -4,96 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,36 -2,22 (m, 4H), 2,24 (s, 6 H), 1,93 -1,83 (dd,  $J = 13,9, 3,5$  Hz, 2H), 1,49 -1,31 (m, 5H), 1,27 -1,15 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  375  $[\text{M} + \text{H}]^+$
- 25

## Ejemplo 131

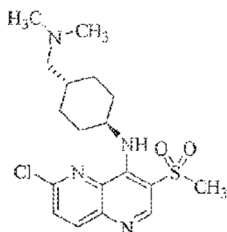
1-(6-Cloro-4-{*cis*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (500 mg, 2,1 mmol) se hizo reaccionar con *cis*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexanamina (300 mg, 2,0 mmol) para suministrar el producto deseado (400 mg, 55%) como un sólido amarillo: ESI MS *m/z* 361 [M + H]<sup>+</sup>;

## Ejemplo 132

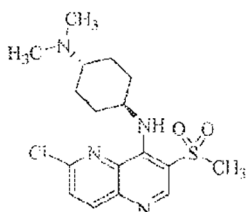
6-Cloro-N-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina



- 10 Siguiendo el procedimiento general I, 2,8-dicloro-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridina (150 mg, 0,54 mmol) se hizo reaccionar con sal de ácido diacético de *trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexanamina (190 mg, 0,68 mmol) para suministrar el producto deseado (150 mg, 68%) como un sólido amarillo claro: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 8H), 2,18 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 2H); ESI MS *m/z* 397 [M + H]<sup>+</sup>
- 15

## Ejemplo 133

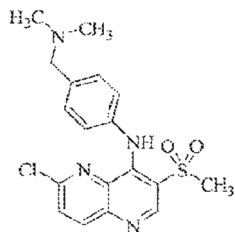
*trans*-N<sup>1</sup>-[6-Cloro-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-il]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-dimetilciclohexano-1,4-diamina



- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 2,8-dicloro-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridina (140 mg, 0,52 mmol) se hizo reaccionar con dihidrocloruro de *trans*-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetilciclohexano-1,4-diamina (140 mg, 0,65 mmol) para suministrar el producto deseado (68 mg, 34%) como un sólido blancuzco: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,56-1,32 (m, 4H); ESI MS *m/z* 383 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 134

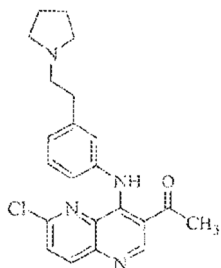
## 6-Cloro-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 2,8-dicloro-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridina (150 mg, 0,53 mmol) se hizo reaccionar con 4-[(dimetilamino)metil]anilina (120 mg, 0,80 mmol) para suministrar el producto deseado (150 mg, 80%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 -7,27 (m, 2H), 7,12 -7,04 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,30 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  391  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 135

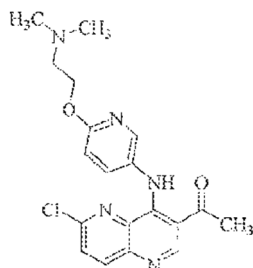
- 10 1-(6-Cloro-4-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con 3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]anilina (240 mg, 1,3 mmol) para suministrar el producto deseado (230 mg, 57%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,79 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 -7,20 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 -6,96 (m, 2H), 2,85 -2,77 (m, 2H), 2,72 -2,66 (m, 2H), 2,59 -2,49 (m, 4H), 2,53 (s, 3 H), 1,84 -1,74 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  395  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 136

## 1-(6-Cloro-4-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



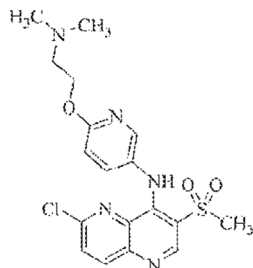
- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (170 mg, 0,71 mmol) se hizo reaccionar con 6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-amina (160 mg, 0,90 mmol) para suministrar el producto deseado (120 mg, 44%) como un sólido pardo claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,63 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,36 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  386  $[\text{M} + \text{H}]^+$

25



## Ejemplo 137

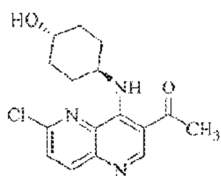
## 6-Cloro-N-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-amina



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 2,8-dicloro-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridina (150 mg, 0,54 mmol) se hizo reaccionar con 6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-amina (120 mg, 0,65 mmol) para suministrar el producto deseado (160 mg, 70%) como un sólido amarillo claro;  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  422  $[\text{M} + \text{H}]^+$

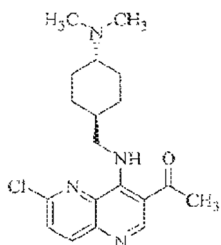
## Ejemplo 138

- 10 1-[6-Cloro-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (480 mg, 2,0 mmol) se hizo reaccionar con *trans*-4-aminociclohexanol (287 mg, 2,5 mmol) para suministrar el producto deseado (500 mg, 78%) como un sólido rojo anaranjado;  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,90 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,10 (tdt, J = 11,2, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 3,76 (tt, J = 10,0, 4,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,33 -2,24 (m, 2H), 2,13 -2,04 (m, 2H), 1,63 -1,41 (m, 8H); ESI MS  $m/z$  320  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 139

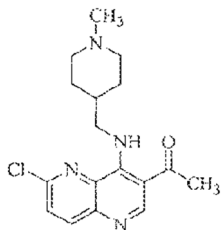
1-(6-Cloro-4-[(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]metilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona

- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (300 mg, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con *trans*-4-(aminometil)-N,N-dimetilciclohexanamina (350 mg, 1,5 mmol) para suministrar el producto deseado (400 mg, 86%) como un sólido rojo anaranjado;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,13 -1,95 (m, 4H), 1,43 -1,08 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  361  $[\text{M} + \text{H}]^+$

25

## Ejemplo 140

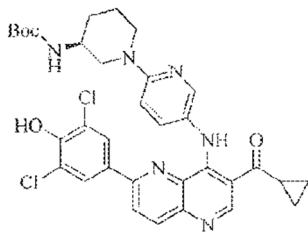
1-{6-Cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)metilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con (1-metilpiperidin-4-il)metanamina (160 mg, 1,3 mmol) para suministrar el producto deseado (170 mg, 49%) como un sólido pardo amarillento claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,06 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,99 -2,92 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,07 -1,98 (m, 2H), 1,97 -1,89 (m, 2H), 1,85 -1,75 (m, 1H), 1,57 -1,47 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  333  $[\text{M} + \text{H}]^+$

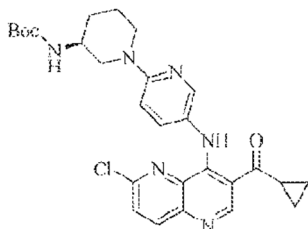
## Ejemplo 141

- 10 1-{5-[3-(Ciclopropanocarbonil)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]piridin-2-il}piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-{5-[6-cloro-3-(ciclopropanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]piridin-2-il}piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (98 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (87 mg, 0,30 mmol) para suministrar el producto deseado (73 mg, 60%) como un sólido pardo rojizo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,55 (s a, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,78 -4,72 (m, 1H), 3,87 -3,69 (m, 3H), 3,29 -3,07 (m, 2H), 2,79 -2,71 (m, 1H), 1,98 -1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31 -1,22 (m, 2H), 1,16 -1,06 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  649  $[\text{M} + \text{H}]^+$

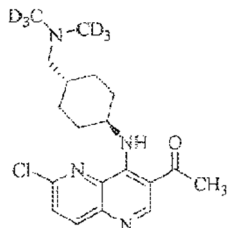
## 20 Ejemplo 142

1-{5-[6-cloro-3-(ciclopropanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]-piridin-2-il}piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

- 25 Siguiendo el procedimiento general I, ciclopropil(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)-metanona (267 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con 1-(5-aminopiridin-2-il)-piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (340 mg, 1,2 mmol) para suministrar el producto deseado (329 mg, 63%) como un sólido pardo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,19 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 -7,25 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,78 (s a, 1H), 3,83 -3,62 (m, 3H), 3,47 -3,25 (m, 2H), 2,55 -2,47 (m, 1H), 1,97 -1,83 (m, 2H), 1,73 -1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,12 -1,04 (m, 2H), 1,00 -0,90 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  523  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 143

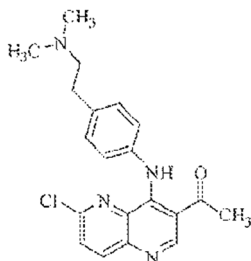
1-(6-Cloro-4-(*trans*-4-((dimetilamino-*d*<sub>6</sub>)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (100 mg, 0,42 mmol) se hizo reaccionar con *trans*-4-[(dimetilamino-*d*<sub>6</sub>)metil]ciclohexanamina (87 mg, 0,37 mmol) para suministrar el producto deseado (85 mg, 63%) como un sólido pardo claro: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,08 -4,98 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,34 -2,24 (m, 4H), 2,00 -1,91 (m, 2H), 1,68 -1,53 (m, 1H), 1,46 -1,36 (m, 2H), 1,25 -1,15 (m, 2H); ESI MS *m/z* 367 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 144

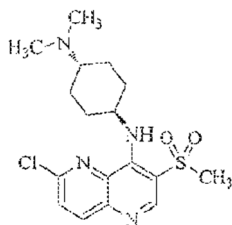
10 1-(6-Cloro-4-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (150 mg, 0,64 mmol) se hizo reaccionar con 4-[2-(dimetilamino)etil]anilina (110 mg, 0,64 mmol) para suministrar el producto deseado (143 mg, 60%) como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,86 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 ---7,15 (m, 2H), 7,11 -7,04 (m, 2H), 2,87 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,70 -2,60 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,39 (s, 6 H); ESI MS *m/z* 369 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 145

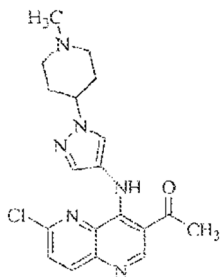
*trans*-N<sup>1</sup>-[6-Cloro-3-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-4-il]-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-dimetilciclohexano-1,4-diamina



- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 2,8-dicloro-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridina (140 mg, 0,52 mmol) se hizo reaccionar con dihidrocloruro de *trans*-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetilciclohexano-1,4-diamina (140 mg, 0,65 mmol) para suministrar el producto deseado (68 mg, 34%) como un sólido blancuzco: ESI MS *m/z* 383 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 146

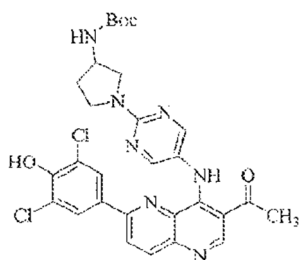
1-{6-Cloro-4-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (216 mg, 1,2 mmol) para suministrar el producto deseado (304 mg, 76%) como un sólido naranja claro:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,99 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 -7,48 (m, 2H), 7,42 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 4,18 -4,11 (m, 1H), 3,00 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 -2,02 (m, 6H); ESI MS  $m/z$  385  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 147

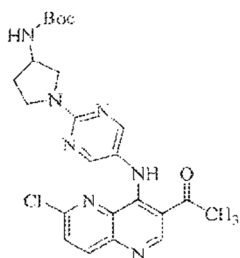
- 10 1-{5-[3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]pirimidin-2-il}pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[5-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (120 mg, 0,25 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (110 mg, 0,38 mmol) para suministrar el producto (120 mg, 80%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,02 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,28 -8,20 (m, 3H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,65 (s a, 2H), 3,40 (s a, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,28 (s a, 1H), 2,03 -1,93 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  610  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 148

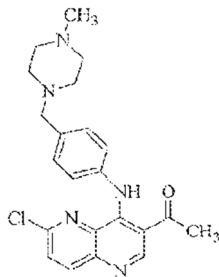
1-[5-(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino) pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (300 mg, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-(5-aminopirimidin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (380 mg, 1,4 mmol) para suministrar el producto deseado (468 mg, 78%) como un sólido naranja amarillento:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,72 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 8,21 (s, 3H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (dd, J = 11,6, 6,1 Hz, 2H), 3,78 -3,66 (m, 4H), 3,52 (dd, J = 11,6, 4,3 Hz, 2H), 2,77 (s, 5H), 2,31 (dc, J = 13,4, 7,2 Hz, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,47 (s, 17H), 1,19 (s, 1H); ESI MS  $m/z$  484  $[\text{M} + \text{H}]^+$
- 25

## Ejemplo 149

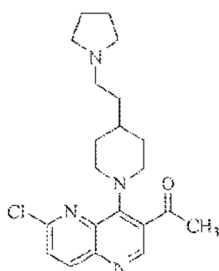
1-(6-Cloro-4-{4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]fenilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]anilina (260 mg, 1,3 mmol) para suministrar el producto deseado (250 mg, 58%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,04 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,10 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (s a, 8H), 2,30 (s, 3H); ESI MS  $m/z$  410  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 150

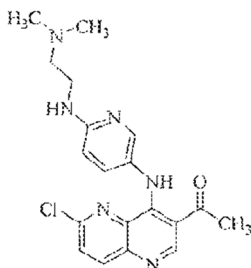
10 1-(6-Cloro-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con 4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperidina (230 mg, 1,3 mmol) para suministrar el producto deseado (190 mg, 47%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (s, 1 H), 8,18 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 3,98 -3,90 (m, 2H), 3,32 -3,23 (m, 2H), 2,58 -2,50 (m, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,86 -1,53 (m, 11 H); ESI MS  $m/z$  387  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 151

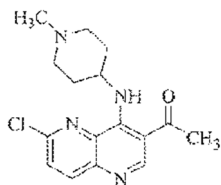
1-(6-Cloro-4-{6-[2-(dimetilamino)etilamino]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (300 mg, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con  $\text{N}^2$ -[2-(dimetilamino)etil]piridino-2,5-diamina (320 mg, 1,5 mmol) para suministrar el producto deseado (210 mg, 37%) como un sólido naranja:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,41 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,13 -8,07 (m, 1H), 7,95 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 8,7, 1,1$  Hz, 1H), 7,29 -7,23 (m, 1H), 6,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,12 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,41 (c,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,30 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  385  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 152

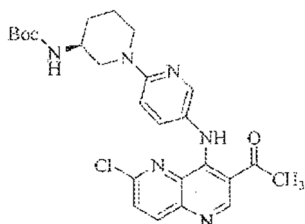
## 1-[6-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (220 mg, 0,91 mmol) se hizo reaccionar con 1-metilpiperidin-4-amina (160 mg, 1,4 mmol) para suministrar el producto deseado (200 mg, 69%) como un sólido pardo claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 2,98 -2,870 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,41 -2,28 (m, 5H), 2,28 -2,20 (m, 2H), 1,85 -1,73 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  319  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; ESI MS  $m/z$  319  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 153

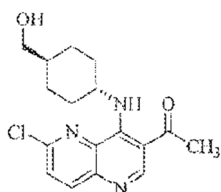
## 10 1-[5-(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino) piridin-2-il]piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (260 mg, 1,1 mmol) se hizo reaccionar con 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (470 mg, 1,6 mmol) para suministrar el producto deseado (350 mg, 65%) como un sólido rojo anaranjado:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,48 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 9,0, 2,8$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,80 (s a, 1H), 3,85 -3,62 (m, 3H), 3,55 -3,25 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,96 -1,84 (m, 1H), 1,82 -1,70 (m, 1H), 1,72 -1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  497  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 154

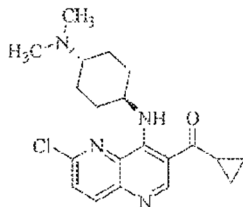
## 1-[6-Cloro-4-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (200 mg, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con (trans-4-aminociclohexil)metanol (130 mg, 1,0 mmol) para suministrar el producto deseado (180 mg, 65%) como un sólido amarillo anaranjado:  $^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,90 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,10 -4,92 (m, 1H), 3,58 -3,47 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,37 -2,23 (m, 2H), 2,01 -1,89 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,42 -1,30 (m, 2H), 1,29 -1,18 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  334  $[\text{M} + \text{H}]^+$
- 25

## Ejemplo 155

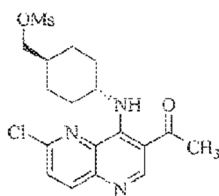
{6-Cloro-4-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, ciclopropil(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il) metanona (243 mg, 0,91 mmol) se hizo reaccionar con *trans*-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetilciclohexano-1,4-diamina (168 mg, 1,2 mmol) para suministrar el producto deseado (150 mg, 44%) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 10,83 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 2,71 -2,63 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,34 -2,29 (m, 2H), 2,28 -2,19 (m, 1H), 2,06 -1,97 (m, 2H), 1,54 -1,33 (m, 4H), 1,31 -1,22 (m, 2H), 1,11-1,01 (m,2H). ESI MS *m/z* 373 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 156

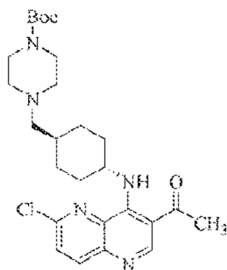
- 10 Metanosulfonato de {*trans*-4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]ciclohexil}metilo



- 15 Se añadieron trietilamina (0,12 ml, 0,84 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (65 µl, 0,84 mmol) a una solución de 1-{6-cloro-4-[*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona (140 mg, 0,42 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado, las capas se separaron y la capa orgánica se concentró para suministrar el producto en bruto (180 mg) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,90 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,10 -4,95 (m, 1H), 4,11 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,39 -2,26 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,90 -1,78 (m, 1H), 1,47 -1,24 (m, 4H); ESI MS *m/z* 412 [M + H]<sup>+</sup>

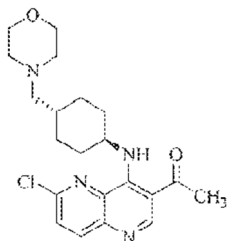
## 20 Ejemplo 157

4-[[*trans*-4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino) ciclohexil]metil]piperacino-1-carboxilato de *tert*-butilo



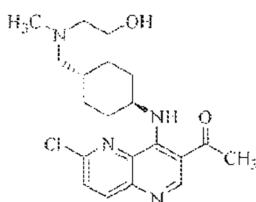
- 25 Siguiendo el procedimiento general V, metanosulfonato de {4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]-ciclohexil}metilo (170 mg, 0,42 mmol) se hizo reaccionar con 4-[(*trans*-4-aminociclohexil)metil]piperacino-1-carboxilato de *tert*-butilo (93 mg, 0,50 mmol) para suministrar el producto deseado (150 mg, 73%) como un sólido amarillo. ESI MS *m/z* 502 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 158

1-{6-Cloro-4-[*trans*-4-(morfolinometil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona

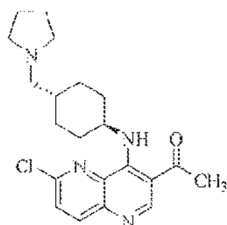
5 Siguiendo el procedimiento general V, metanosulfonato de {*trans*-4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)-amino]ciclohexil}metilo (230 mg, 0,56 mmol) se hizo reaccionar con morfolina (72 mg, 0,84 mmol) para suministrar el producto deseado (85 mg, 38%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,90 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,11 -4,88 (m, 1H), 3,77 -3,65 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,46 -2,38 (m, 4H), 2,36 -2,21 (m, 2H), 2,21 -2,15 (m, 2H), 2,01 -1,89 (m, 2H), 1,64 ---1,50 (m, 1H), 1,46 -1,07 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  403  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## 10 Ejemplo 159

1-{6-Cloro-4-(*trans*-4-[(2-hidroxiethyl)(metil)amino]metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il}etanona

15 Siguiendo el procedimiento general V, metanosulfonato de {*trans*-4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)-amino]ciclohexil}metilo (240 mg, 0,58 mmol) se hizo reaccionar con 2-metilaminoetanol (88 mg, 1,2 mmol) para suministrar el producto deseado (110 mg, 47%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,09 -4,88 (m, 1H), 3,63 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s a, 2H), 2,31 (s a, 7H), 2,04 -1,91 (m, 2H), 1,68 -1,50 (m, 1H), 1,48 -1,07 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  391  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 160

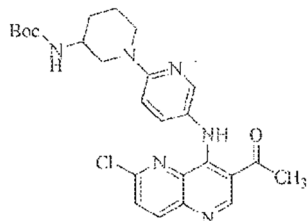
20 1-{6-Cloro-4-[*trans*-4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona

25 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (220 mg, 0,92 mmol) se hizo reaccionar con 4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexanamina (200 mg, 1,1 mmol) para suministrar el producto deseado (67 mg, 19%) como un sólido pardo:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,88 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,09 -4,88 (m, 1H), 2,66 (s a, 7H), 2,46 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,37 -2,25 (m, 2H), 2,08 -1,76 (m, 6H), 1,72-1,55 (m, 1H), 1,51 -1,12 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  387  $[\text{M} + \text{H}]^+$



## Ejemplo 161

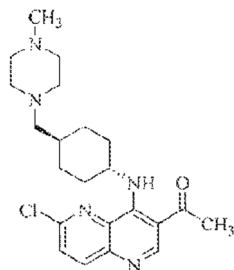
1-[5-(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il]-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (610 mg, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (590 mg, 3,0 mmol) para suministrar el producto deseado (420 mg, 35%) como un sólido rojo anaranjado:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,47 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,34 -7,28 (m, 1H), 6,72 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,95 -4,90 (m, 1H), 3,85 -3,67 (m, 3H), 3,47 -3,27 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,97 -1,88 (m, 1H), 1,86 -1,75 (m, 1H), 1,73 -1,59 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  497  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## 10 Ejemplo 162

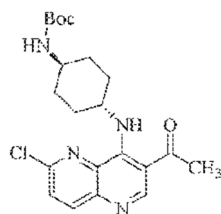
1-(6-Cloro-4-{*trans*-4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con *trans*-4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]ciclohexanamina (330 mg, 1,6 mmol) para suministrar el producto deseado (32 mg, 7%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,93 -10,89 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,09-4,90 (m, 1H), 3,31 (s a, 4H), 2,90 (s a, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,43 -2,24 (m, 4H), 1,99 -1,87 (m, 2H), 1,62 -1,46 (m, 1H), 1,47 -1,07 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  416  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 163

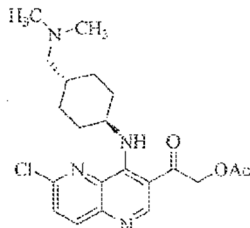
{*trans*-4-[(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (480 mg, 2,0 mmol) se hizo reaccionar con (*trans*-4-aminociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (430 mg, 2,0 mmol) para suministrar el producto deseado (600 mg, 71%) como un sólido naranja claro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,91 (s a, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,10 -4,99 (m, 1H), 4,48 (s a, 1H), 3,55 (s a, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,34 -2,25 (m, 2H), 2,19 -2,10 (m, 2H), 1,56 -1,45 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,44 -1,33 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  419  $[\text{M} + \text{H}]^+$
- 25

## Ejemplo 164

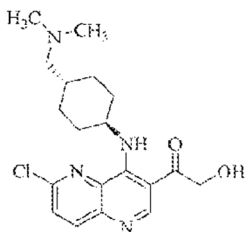
2-(6-Cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 2-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (101 mg, 0,33 mmol) se hizo reaccionar con *trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexanamina (67 mg, 0,43 mmol) para suministrar el producto deseado (90 mg, 65%) como un sólido blancuzco. ESI MS  $m/z$  419  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 165

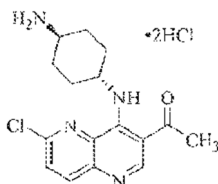
1-(6-Cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona



- 10 Se añadió carbonato potásico recientemente triturado (90 mg, 0,65 mmol) a una solución de 2-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (90 mg, 0,22 mmol) en metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, diclorometano/metanol) para suministrar el producto deseado (18 mg, 22%) como un sólido amarillo.
- 15 ESI MS  $m/z$  377  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 166

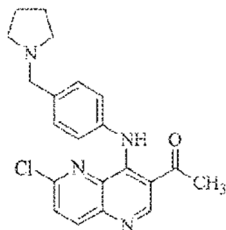
Dihidrocloruro de 1-{4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general IV-1, {*trans*-4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (360 mg, 0,86 mmol) se hizo reaccionar con HCl (5 ml, 2 M en éter) para suministrar el producto deseado (190 mg, 56%) como un sólido blanco. ESI MS  $m/z$  318  $[M + H]^+$

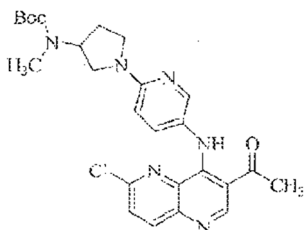
## Ejemplo 167

1-{6-Cloro-4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (200 mg, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (310 mg, 1,24 mmol) para suministrar el producto deseado (78 mg, 25%) como un sólido naranja pardusco:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 3,85 (s a, 2H), 2,80 (s a, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,92 (s a, 4H); ESI MS  $m/z$  381  $[\text{M} + \text{H}]^+$

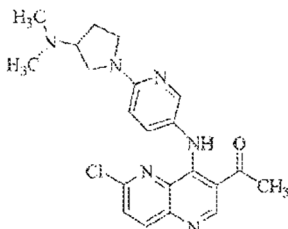
## Ejemplo 168

10 1-[5(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il]-pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

- 15 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (200 mg, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 1-(5-aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (360 mg, 1,2 mmol) para suministrar el producto deseado (360 mg, 85%) como un sólido rojo oscuro:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,91 (s a, 1H), 3,73 -3,62 (m, 2H), 3,51 -3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,28 -2,06 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  497  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 169

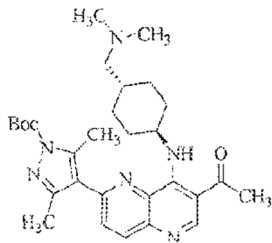
1-(6-Cloro-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (250 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (260 mg, 1,2 mmol) para suministrar el producto deseado (380 mg, 89%) como un sólido naranja:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,3 (s, 1H), 9,00 (s, m), 8,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,02 (dd,  $J = 2,7, 0,7$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J = 8,9, 2,7$  Hz, 1H), 6,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 3,88 -3,77 (m, 1H), 3,62 -3,72 (m, 1H), 3,49 -3,37 (m, 1H), 3,33 -3,22 (m, 1H), 2,94 -2,76 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,34 -2,18 (m, 1H), 2,06 -1,89 (m, 1H); ESI MS  $m/z$  411  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## Ejemplo 170

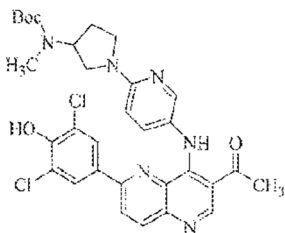
4-[7-Acetil-8-({*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-2-il]-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona (92 mg, 0,25 mmol) se hizo reaccionar con 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,37 mmol) para suministrar el producto en bruto (100 mg) como un sólido pardo que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  521 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 171

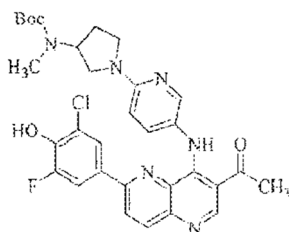
- 10 1-(5-(3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)-piridin-2-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(5-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)-piridin-2-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (91 mg, 0,183 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (79 mg, 0,273 mmol) para suministrar el producto en bruto (72 mg) como un sólido naranja que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  623 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 172

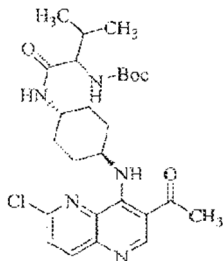
1-(5-(3-Acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[5-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)-piridin-2-il]pirrolidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (94 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (77 mg, 0,28 mmol) para suministrar el producto en bruto (79 mg) como un sólido naranja que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  607 [M + H]<sup>+</sup>
- 25

## Ejemplo 173

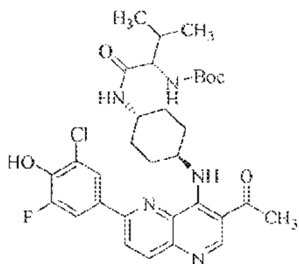
(1-{*trans*-4-[(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]ciclohexil-amino}-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general VI, dihidrocloruro de 1-{4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-1,5-naftiridin-3-il}etanona (300 mg, 0,94 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico (310 mg, 1,4 mmol) para suministrar el producto deseado (320 mg, 65%) como un sólido blanco. ESI MS  $m/z$  518 [M + H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 174

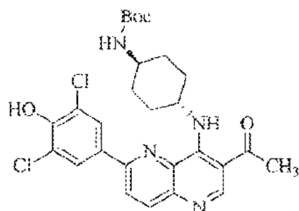
- 10 1-(*trans*-4-[3-Acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, (1-{*trans*-4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]ciclohexilamino}-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (50 mg, 0,23 mmol) para suministrar el producto en bruto (115 mg) como un sólido blancuzco: ESI MS  $m/z$  628 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 175

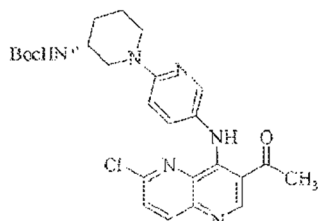
*trans*-4-[(3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il)aminociclohexil]carbamato de *tert*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, *trans*-4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)-aminociclohexil]carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,23 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (81 mg, 0,28 mmol) para suministrar el producto en bruto que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  545 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 176

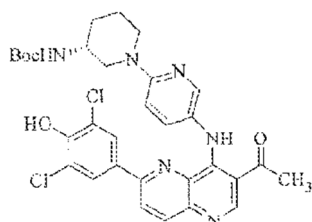
1-(5-(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il) piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (340 mg, 1,4 mmol) se hizo reaccionar con 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (500 mg, 1,7 mmol) para suministrar el producto deseado (410 mg, 58%) como un sólido naranja pardusco. ESI MS  $m/z$  497  $[M + H]^+$

## Ejemplo 177

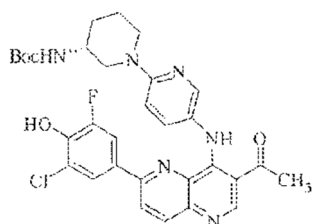
1-(5-(3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(5-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (200 mg, 0,40 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (170 mg, 0,60 mmol) para suministrar el producto deseado (210 mg, 85%) como un sólido naranja. ESI MS  $m/z$  623  $[M + H]^+$

## Ejemplo 178

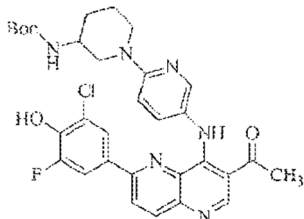
- 15 1-(5-(3-Acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(5-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (200 mg, 0,40 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (165 mg, 0,60 mmol) para suministrar el producto deseado (125 g, 51%) como un sólido naranja amarillento. ESI MS  $m/z$  607  $[M + H]^+$

## Ejemplo 179

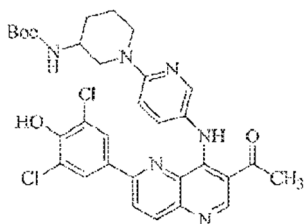
[1-(5-[[3-Acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, (1-{5-[[3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,24 mmol) para suministrar el producto en bruto que se llevó adelante sin purificación: ESI MS *m/z* 607 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 180

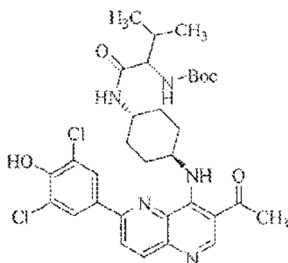
- 10 [1-(5-[[3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, (1-{5-[[3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il}piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (68 mg, 0,24 mmol) para suministrar el producto en bruto (45 mg) que se llevó adelante sin purificación: ESI MS *m/z* 623 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 181

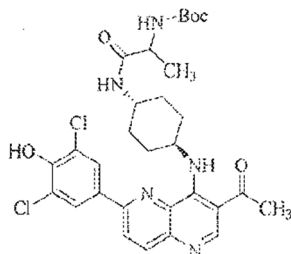
1-{4-[3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexilamino}3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, [1-({4-[[3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-il]amino]ciclohexil}amino)3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,23 mmol) para suministrar el producto en bruto (80 mg) como un sólido pardo que se llevó adelante sin purificación: ESI MS *m/z* 644 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 182

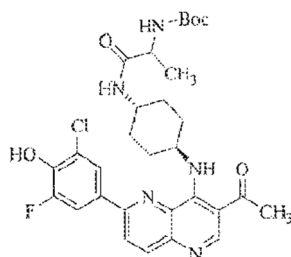
1-[*trans*-4-[3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexilamino]1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[*trans*-4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)ciclohexilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (65 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (45 mg, 0,16 mmol) para suministrar el producto en bruto que se llevó adelante sin purificación.

## Ejemplo 183

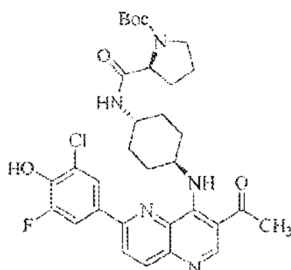
- 10 1-[4-[3-Acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)ciclohexilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (68 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (43 mg, 0,16 mmol) para suministrar el producto en bruto que se llevó adelante sin purificación.

## Ejemplo 184

2-[4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

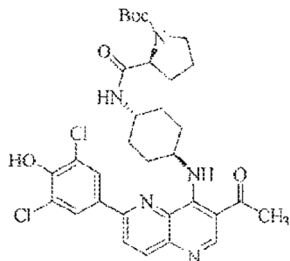


- 20 Siguiendo el procedimiento general II, (2-[4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilaminociclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-il)fenol (63 mg, 0,23 mmol) para suministrar el producto en bruto (75 mg) como un sólido pardo que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  626 [M + H]<sup>+</sup>



## Ejemplo 185

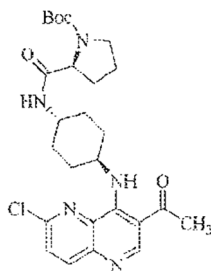
2-[4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]-ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 2-[4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,195 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (66 mg, 0,234 mmol) para suministrar el producto en bruto (113 mg) como un producto sólido amarillo que se llevó adelante sin purificación.

## Ejemplo 186

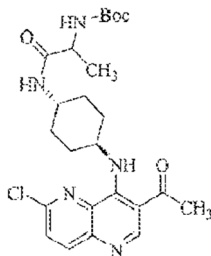
- 10 2-[4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)-ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general V, dihidrocloruro de 1-[4-(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-1,5-naftiridin-3-il]etanona (220 mg, 0,564 mmol) se hizo reaccionar con ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidino-2-carboxílico (145 mg, 0,676 mmol) para suministrar el producto deseado (290 mg, 99%) como un sólido blancuzco. ESI MS  $m/z$  518  $[M + H]^+$

## Ejemplo 187

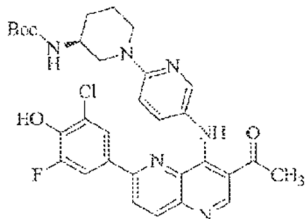
1-[4-(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)ciclohexilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general V, dihidrocloruro de {1-[4-(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-1,5-naftiridin-3-il]etanona (130 mg, 0,35 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (78 mg, 0,42 mmol) para suministrar el producto deseado (130 mg, 79%) como un sólido amarillo. ESI MS  $m/z$  490  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 188

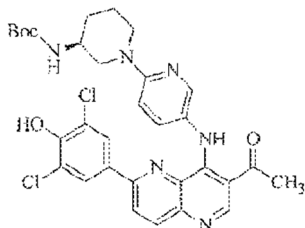
[1-(5-[[3-Acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (*S*)-*terc*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, (1-{5-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)amino]piridin-2-il}piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (82 mg, 0,30 mmol) para suministrar el producto en bruto (72 mg) que se llevó adelante sin purificación: ESI MS *m/z* 607 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 189

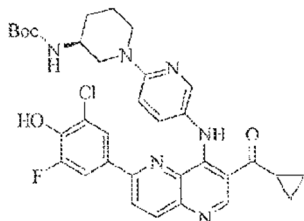
- 10 [1-(5-[[3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (*S*)-*terc*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, (1-{5-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-il)-amino]piridin-2-il}piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (98 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (85 mg, 0,30 mmol) para suministrar el producto (56 mg) que se llevó adelante sin purificación: ESI MS *m/z* 625 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 190

[1-(5-[[3-(Ciclopropilcarbonil)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

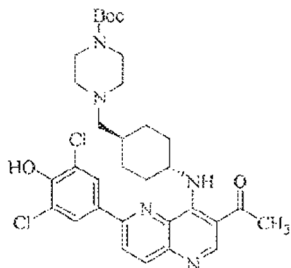


- 20 Siguiendo el procedimiento general II, 1-{5-[6-cloro-3-(ciclopropanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]piridin-2-il}piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (131 mg, 0,25 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (102 mg, 0,38 mmol) para suministrar el producto deseado (100 mg, 63%) como un sólido rojo anaranjado. ESI MS *m/z* 633 [M + H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 191

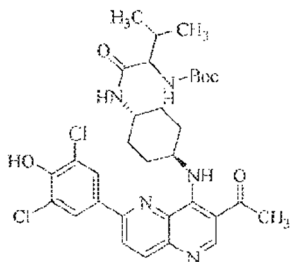
4-({*trans*-4-[3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexil}metil)piperacino-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 4-([*trans*-4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino) ciclohexil]metil)piperacino-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,30 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (130 mg, 0,45 mmol) para suministrar el producto (170 mg) que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  628  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 192

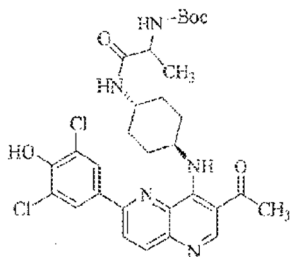
- 10 1-{4-[3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexilamino}-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general B, (1-{4-[(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-il)aminociclohexilamino]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,23 mmol) para suministrar el producto en bruto (80 mg) como un sólido pardo. ESI MS  $m/z$  644  $[M + H]^+$

## Ejemplo 193

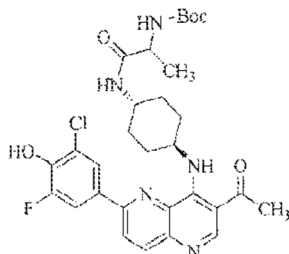
1-{*trans*-4-[3-Acetil-6(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexilamino}-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general B, 1-[*trans*-4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)ciclohexilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (65 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (45 mg, 0,16 mmol) para suministrar el producto en bruto

## Ejemplo 194

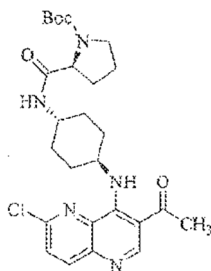
1-[4-[3-Acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general B, 1-[4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)ciclohexilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (68 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (43 mg, 0,16 mmol) para suministrar el producto en bruto que se llevó adelante sin purificación o caracterización adicional.

## Ejemplo 195

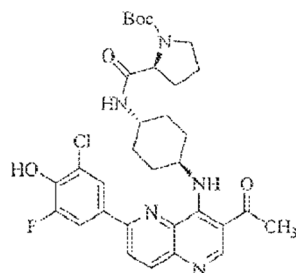
- 10 2-[4-(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)-ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general D, dihidrocloruro de 1-[4-(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (220 mg, 0,564 mmol) se hizo reaccionar con ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidino-2-carboxílico (145 mg, 0,676 mmol) para suministrar el producto deseado (290 mg, 99%) como un sólido blancuzco. ESI MS  $m/z$  518  $[M + H]^+$

## Ejemplo 196

2-[4-[3-Acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino]ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

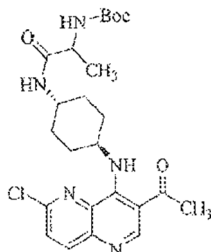


- 20 Siguiendo el procedimiento general B, 2-[4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (63 mg, 0,23 mmol) para suministrar el producto en bruto (75 mg) como un sólido pardo que se llevó adelante sin purificación o caracterización adicional: ESI MS  $m/z$  626  $[M + H]^+$

25

## Ejemplo 197

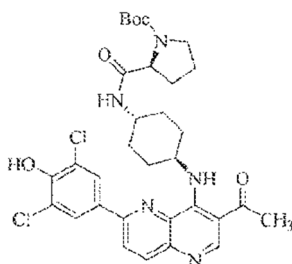
1-[4-(3-Acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-4-ilamino)ciclohexilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general C, dihidrocloruro de 1-[4-(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (130 mg, 0,35 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (78 mg, 0,42 mmol) para suministrar el producto deseado (130 mg, 79%) como un sólido amarillo. ESI MS  $m/z$  490  $[M + H]^+$

## Ejemplo 198

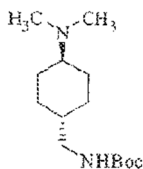
2-[4-(3-Acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo



- 10 Siguiendo el procedimiento general B, 2-[4-(3-acetil-6-cloro-1,5-naftiridin-*trans*-4-ilamino)ciclohexilcarbamoil]pirrolidino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (66 mg, 0,23 mmol) para suministrar el producto en bruto (113 mg) como un sólido amarillo que se llevó adelante sin purificación o caracterización adicional.

## 15 Ejemplo 199

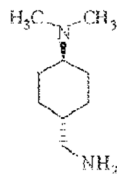
[*trans*-4-(Dimetilamino)ciclohexil]metilcarbamato de *terc*-butilo



- 20 Se añadió ácido acético (catalítico) a una solución de [*trans*-4-aminociclohexil]metilcarbamato de *terc*-butilo (1,15 g, 5,00 mmol), paraformaldehído (454 mg, 15,0 mmol) y cianoborohidruro sódico (940 mg, 15,0 mmol) en metanol (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se concentró para retirar metanol. El pH de la capa acuosa se ajustó hasta 10 con hidróxido sódico acuoso 1 M seguido por la extracción con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para suministrar el producto deseado (1,2 g, 96%) como un aceite espeso: ESI MS  $m/z$  257  $[C_{14}H_{28}N_2O_2 + H]^+$ .

25

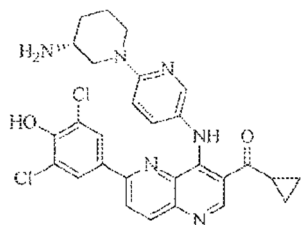
## Ejemplo 200

*trans*-4-(Aminometil)-*N,N*-dimetilciclohexanamina

- 5 Siguiendo el procedimiento general IV-1, [*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]metil carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 4,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido clorhídrico 3 M (10 ml) para suministrar la sal de dihidrocloruro como el producto deseado (1,2 g, >99%) como un sólido blanco: ESI MS *m/z* 230 [C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 201

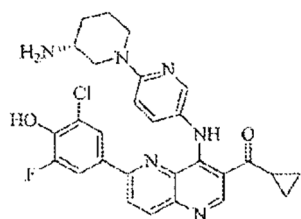
## (R)-4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il](ciclopropil)metanona



- 10 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-[[3-(ciclopropanocarbonil)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (R)-*terc*-butilo (0,12 g, 0,18 mmol,) se hizo reaccionar con TFA (2 ml). La sal de trifluoroacetato resultante del producto se convirtió en la base libre para suministrar el producto deseado (67 mg, 67%) como un sólido naranja: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 (dd, *J* = 9,0,2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,16 -4,13 (m, 1H), 3,87 -3,84 (m, 1H), 3,27 -3,21 (m, 1H), 3,09 -3,05 (m, 2H), 2,89 -2,86 (m, 1H), 2,18 -2,08 (m, 1H), 1,90 -1,81 (m, 1H), 1,73 -1,58 (m, 2H), 1,21 -1,08 (m, 4H); ESI MS *m/z* 549 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 10,15 min.
- 15

## Ejemplo 202

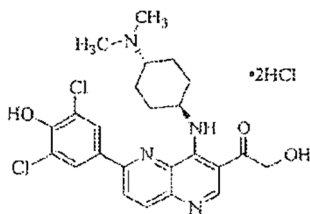
## (R)-4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il](ciclopropil)metanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-[[3-(ciclopropanocarbonil)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (R)-*terc*-butilo (0,98 g, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml). La sal de trifluoroacetato resultante del producto se convirtió en la base libre para suministrar el producto deseado (58 mg, 71%) como un sólido naranja: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 9,0,2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,18 -4,15 (m, 1H), 3,83 -3,81 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,15 -3,05 (m, 2H), 2,91 -2,85 (m, 1H), 2,12 -2,08 (m, 1H), 1,91 -1,83 (m, 1H), 1,71 -1,58 (m, 2H), 1,25 -1,08 (m, 4H); ESI MS *m/z* 533 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC 99,0% (AUC). *t<sub>R</sub>* = 9,18 min.
- 25

## Ejemplo 203

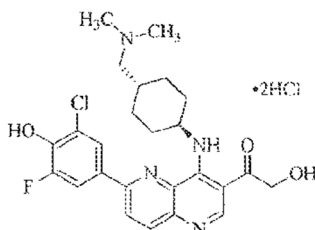
Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-{6-cloro-4-[(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil)amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona (44 mg, 0,093 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (43 mg, 0,15 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto (10 mg, 20%) como un sólido amarillo: sólido:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 5,68 -5,60 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,51 -3,42 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,63 -2,59 (m, 2H), 2,33 -2,28 (m, 2H), 1,88 -1,73 (m, 4H); ESI MS  $m/z$  489  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,16$  min.

## Ejemplo 204

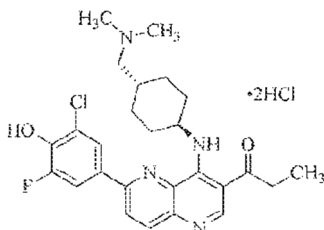
Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino]-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino]-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona (49 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (53 mg, 0,12 mmol) seguido por la formación de la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto (31 mg, 42%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 5,80 -5,65 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,13 3,05 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,50 2,43 (m, 2H), 2,12 1,98 (m, 2H), 1,78 -1,65 (m, 2H), 1,48 -1,35 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  487  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,26$  min.

## Ejemplo 205

- 25 Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino]-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona

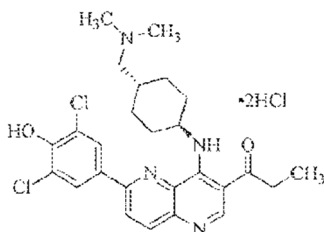


- 30 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-[(*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino]-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona (170 mg, 0,50 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (170 mg, 0,60 mmol). Después del tratamiento y la purificación, se obtuvo la sal de dihidrocloruro (31 mg, 42%) como un sólido blancuzco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$

Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 11,5, 2,0$  Hz, 1H), 5,72 -5,53 (m, 1H), 3,20 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,13 - 3,08 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,50 -2,43 (m, 2H), 2,12 -2,00 (m, 3H), 1,78 -1,65 (m, 2H), 1,48 -1,35 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); ESI MS  $m/z$  485  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,96$  min.

## Ejemplo 206

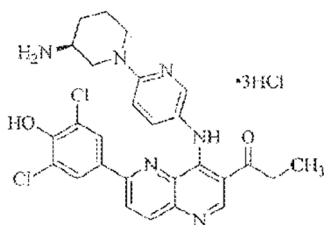
- 5 Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]ciclo hexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona (170 mg, 0,50 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (170 mg, 0,60 mmol). Después del tratamiento y la purificación, se obtuvo la sal de dihidrocloruro (45 mg, 14%) como un sólido blanco:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 5,75 -5,66 (m, 1H), 3,20 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,13 -3,08 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,50 -2,41 (m, 2H), 2,10 -2,00 (m, 3H), 1,74 -1,62 (m, 2H), 1,48 -1,36 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); ESI MS  $m/z$  501  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,17$  min.

## 15 Ejemplo 207

Trihidrocloruro de (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona

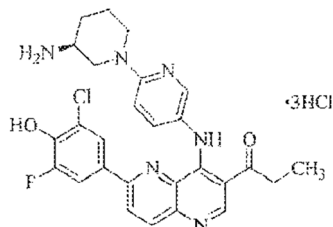


- 20 Siguiendo el procedimiento general IV-2, (1-(5-((6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,195 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (78 mg, 62% a lo largo de dos etapas) como un sólido pardo anaranjado:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,32 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 9,0, 2,5$  Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,11 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,41 -4,38 (m, 1H), 3,97 -3,95 (m, 1H), 3,48 -3,16 (m, 5H), 2,24 -2,15 (m, 1H), 2,03 -1,91 (m, 1H), 1,82 -1,74 (m, 2H), 1,32 -1,19 (m, 3H); ESI MS  $m/z$  537  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 9,92$  min.



## Ejemplo 2.08

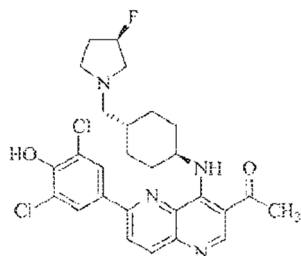
Trihidrocloruro de (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-[[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,21 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (67 mg, 52%) como un sólido pardo verdoso:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,32 (s, 1H), 8,46 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J=2,5$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J=9,3, 2,5$  Hz, 1H), 7,63 -7,26 (m, 2H), 7,12 (d,  $J=9,3$  Hz, 1H), 4,39 (d,  $J=10,5$  Hz, 1H), 4,01 -3,96 (m, 1H), 3,48 -3,16 (m, 5H), 2,25 -2,15 (m, 1H), 2,04 -1,93 (m, 1H), 1,82 -1,71 (m, 2H), 1,32 -1,19 (m, 3H); ESI MS  $m/z$  521  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_{\text{R}} = 9,75$  min.
- 10

## Ejemplo 209

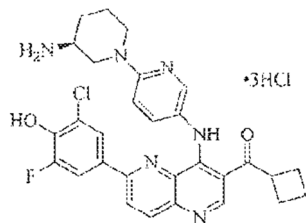
1-[6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-(((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-(6-cloro-4-((4-(((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona (58 mg, 0,143 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (62 mg, 0,21 mmol) para suministrar el producto deseado (52 mg, 60%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,46 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 5,74 -5,69 (m, 1H), 5,53 -5,43 (m, 1H), 4,12 -3,84 (m, 2H), 3,31 -3,17 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,50 -2,43 (m, 2H), 2,18 -1,96 (m, 3H), 1,74 -1,62 (m, 2H), 1,50 -1,38 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  531  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 96,7% (AUC),  $t_{\text{R}} = 10,05$  min.
- 20

## Ejemplo 210

Trihidrocloruro de (S)-4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il(ciclobutil)metanona

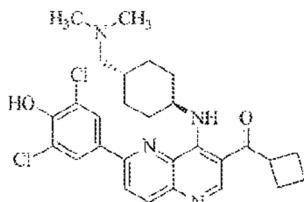


- 25 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-[[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(ciclobutanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,20 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (94 mg, 72% a lo largo de dos etapas) como un sólido pardo anaranjado:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,45 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J=3,0$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J=9,3, 3,0$  Hz, 1H), 7,63 -7,23 (m, 2H), 7,10 (d,  $J=$

9,3 Hz, 1H), 4,40 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H), 4,38 -4,23 (m, 1H), 4,03 -3,92 (m, 1H), 3,45 -3,36 (m, 2H), 2,60 -2,36 (m, 4H), 2,26 -2,13 (m, 2H), 2,03 -1,90 (m, 2H), 1,81 -1,70 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  547  $[M + H]^+$ ; HPLC 98,2% (AUC),  $t_R = 10,33$  min.

## Ejemplo 211

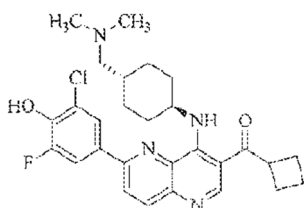
- 5 (6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, (6-cloro-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona (40 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (43 mg, 0,15 mmol) para suministrar el producto deseado (53 mg, 68%) como un sólido amarillo claro:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 5,76 -5,65 (m, 1H), 4,30 -4,20 (m, 1H), 3,12 -3,07 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,52 -2,41 (m, 4H), 2,39 -2,34 (m, 2H), 2,22 -2,12 (m, 1H), 2,09 -2,00 (m, 2H), 1,98 -1,90 (m, 1H), 1,76 -1,64 (m, 2H), 1,49 -1,36 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  527  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,72$  min.

## Ejemplo 212

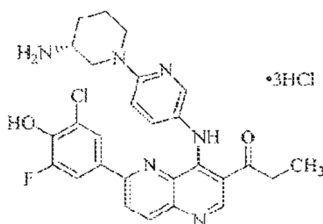
- 15 (6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, (6-cloro-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona (65 mg, 0,16 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (65 mg, 0,24 mmol) para suministrar el producto deseado (72 mg, 77%) como un sólido amarillo claro:  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd,  $J = 11,5, 2,0$  Hz, 1H), 5,74 -5,64 (m, 1H), 4,29 -4,19 (m, 1H), 3,12 -3,07 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,52 -2,41 (m, 4H), 2,39 -2,34 (m, 2H), 2,24 -2,12 (m, 1H), 2,09 -1,98 (m, 2H), 1,98 -1,89 (m, 1H), 1,78 -1,66 (m, 2H), 1,49 -1,35 (m, 2H); ESI MS  $m/z$  511  $[M + H]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_R = 10,52$  min.

## Ejemplo 213

- 25 Tricloruro de (R)-1-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona

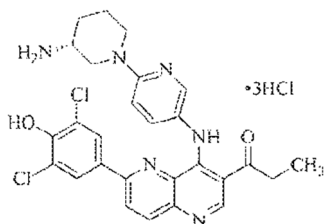


- 30 Siguiendo el procedimiento general IV-2, (1-(5-((6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (120 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (78 mg, 65%) como un

sólido pardo anaranjado:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J = 9,5, 2,5$  Hz, 1H), 7,56 -7,30 (m, 2H), 7,27 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,43 -4,32 (m, 1H), 4,08 -3,96 (m, 1H), 3,53 -3,38 (m, 3H), 3,29 -3,20 (m, 2H), 2,29 -2,20 (m, 1H), 2,09 -1,98 (m, 1H), 1,88 -1,74 (m, 2H), 1,38 -1,21 (m, 3H); ESI MS  $m/z$  521  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 97,6% (AUC),  $t_{\text{R}} = 9,86$  min.

#### 5 Ejemplo 214

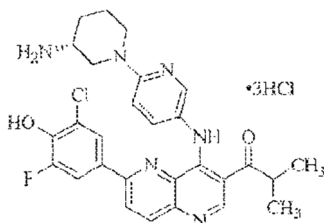
Trihidrocloruro de (R)-1-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento general IV-2, [1-(5-[[3-(ciclopropanocarbonil)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (R)-*terc*-butilo (80 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (48 mg, 62%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 8,42 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J = 9,5, 2,0$  Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,28 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,42 -4,32 (m, 1H), 4,16 -3,96 (m, 1H), 3,52 -3,22 (m, 5H), 2,29 -2,18 (m, 1H), 2,08 -1,98 (m, 1H), 1,88 -1,75 (m, 2H), 1,37 -1,20 (m, 3H); ESI MS  $m/z$  537  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,0% (AUC),  $t_{\text{R}} = 9,92$  min
- 15

#### Ejemplo 215

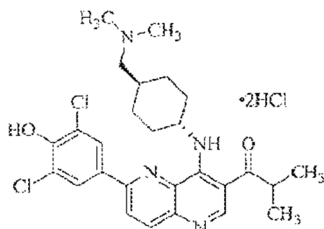
Trihidrocloruro de (R)-1-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento general IV-2, (1-(5-((6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-isobutiril-1,5-naftiridin-4-il)amino]piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (168 mg, 0,26 mmol) se hizo reaccionar con TFA (2 ml) seguido por la formación de la sal de trihidrocloruro para suministrar el producto deseado (110 mg, 78%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,31 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,18 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 9,0, 2,5$  Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,22 -7,12 (m, 1H), 7,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,44 -4,32 (m, 1H), 3,98 -3,90 (m, 1H), 3,82 -3,70 (m, 1H), 3,46 -3,22 (m, 3H), 2,22 -2,12 (m, 1H), 2,01 -1,88 (m, 1H), 1,80 -1,68 (m, 2H), 1,36 -1,20 (m, 6H); ESI MS  $m/z$  535  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC >99% (AUC),  $t_{\text{R}} = 10,07$  min.
- 25

## Ejemplo 216

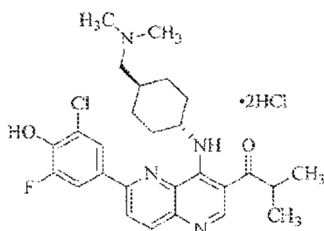
Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-5-(4-hidroxifenil)-4-((*trans*-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-((*trans*-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona (0,25 g, 0,64 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,28 g, 0,96 mmol). Después del tratamiento y la purificación, se formó la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (150 mg, 41%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 5,77 -5,63 (m, 1H), 3,83 -3,71 (m, 1H), 3,11 -3,04 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,47 -2,42 (m, 1H), 2,08 -2,00 (m, 3H), 1,73 -1,65 (m, 2H), 1,50 -1,37 (m, 2H), 1,36 -1,24 (m, 6H); ESI MS  $m/z$  515  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 98,7% (AUC),  $t_R = 10,57$  min.
- 10

## Ejemplo 217

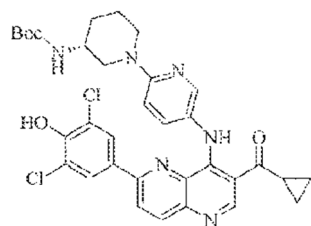
1-[6-Cloro-4-((*trans*-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento general II, 1-[6-cloro-4-((*trans*-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona (0,25 g, 0,64 mmol) se hizo reaccionar con 3,5-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,26 g, 0,96 mmol). Después del tratamiento y la purificación, se formó la sal de dihidrocloruro para suministrar el producto deseado (175 mg, 46%) como un sólido pardo claro:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,0$ , 2H), 7,88 (dd,  $J = 11,5$ , 2,0 Hz, 1H), 5,75 -5,68 (m, 1H), 3,83 -3,74 (m, 1H), 3,13 -3,08 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,50 -2,38 (m, 2H), 2,12 -1,99 (m, 3H), 1,78 -1,65 (m, 2H), 1,49 -1,37 (m, 2H), 1,33 -1,25 (m, 6H); ESI MS  $m/z$  499  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; HPLC 97,5% (AUC),  $t_R = 10,24$  min.
- 20

## Ejemplo 218

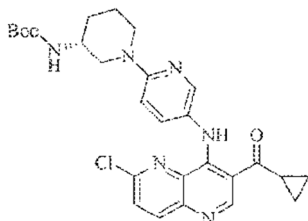
[1-(5-[[3-(ciclopropanocarbonil)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (*R*)-*terc*-butilo



- 25 Siguiendo el procedimiento general II, [1-(5-[[6-cloro-3-(ciclopropanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (120 mg, 0,43 mmol) para suministrar el producto (119 mg, 64%) como un sólido naranja: ESI MS  $m/z$  649  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Ejemplo 219

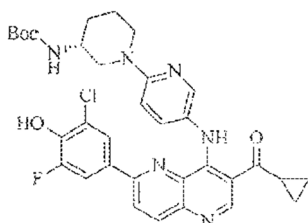
[1-(5-[[6-Cloro-3-(ciclopropanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (R)-*terc*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il(ciclopropil)metanona (400 mg, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con [1-(5-aminopiridin-2-il)piperidino-3-il]carbamato de (R)-*terc*-butilo (550 mg, 1,9 mmol) para suministrar el producto (600 mg, 76%) como una espuma naranja: ESI MS  $m/z$  523 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 220

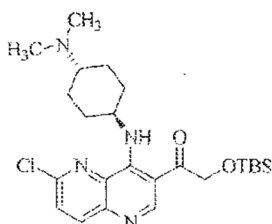
[1-(5-[[3-(Ciclopropanocarbonil)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (R)-*terc*-butilo



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, [1-(5-[[6-cloro-3-(ciclopropanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de (R)-*terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (120 mg, 0,43 mmol) para suministrar el producto (100 mg, 54%) como un sólido rojo anaranjado: ESI MS  $m/z$  633 [M + H]<sup>+</sup>.

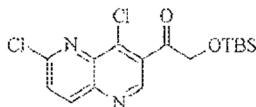
## 15 Ejemplo 221

2-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-1-(6-cloro-4-((*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



- 20 Siguiendo el procedimiento general I, 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (87 mg, 0,23 mmol) se hizo reaccionar con *trans*-dimetilciclohexano-1,4-diamina (50 mg, 0,35 mmol) para suministrar el producto (44 mg, 40%) como un aceite amarillo claro: ESI MS  $m/z$  477 [M + H]<sup>+</sup>.

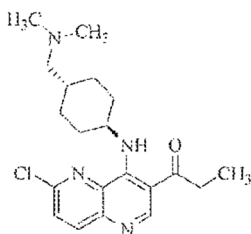
## Ejemplo 222

2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona

- 5 Se añadieron imidazol (68 mg, 1,0 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (90 mg, 0,6 mmol) a 0°C a una solución de 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)-2-hidroxietanona (128 mg, 0,5 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, se vertió en NaHCO<sub>3</sub> (saturado) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante cromatografía para suministrar el producto (87 mg, 47%) como un aceite amarillo claro: ESI MS *m/z* 371 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 223

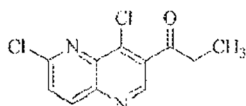
- 10 1-(6-Cloro-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona



Seguendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona (255 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con *trans*-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanamina (310 mg, 2,0 mmol) para suministrar el producto (350 mg, 93%) como un sólido blanco: ESI MS *m/z* 375 [M + H]<sup>+</sup>.

- 15 Ejemplo 224

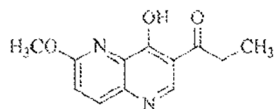
1-(4,6-Dicloro-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona



- 20 Se añadieron cloruro de trimetilsililo (12 g, 112 mmol) y yoduro sódico (10 g, 67 mmol) a una suspensión de 1-(4-hidroxi-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona (5,2 g, 22,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió tiosulfato sódico acuoso saturado. La mezcla se concentró para retirar acetonitrilo, se diluyó con salmuera y los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar el producto intermedio 1-(4,6-dihidroxi-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona. Este producto intermedio se suspendió en dicloroetano (10 ml) seguido por la adición de oxiclorigo de fósforo (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida catalítica y la mezcla de reacción se agitó con calor a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó al verter lentamente bicarbonato sódico acuoso saturado o hidróxido sódico 3 N enfriados con hielo. La mezcla de reacción desactivada se concentró para retirar el dicloroetano y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se purificaron mediante cromatografía (sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (3,2 g, 56% a lo largo de 2 etapas) como un sólido pardo: ESI MS *m/z* 255 [M + H]<sup>+</sup>.
- 25
- 30

## Ejemplo 225

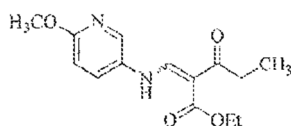
## 1-(4-Hidroxi-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona



- 5 Se añadió 2-[(6-cloropiridin-3-ilamino)metileno]-3-oxobutanoato de etilo (10 g, 36 mmol) en porciones a lo largo de 3 a 5 min a un matraz que contenía Dowtherm™ A (200 ml) a 250°C y la mezcla de reacción se agitó durante de 30 a 45 min adicionales. La mezcla de reacción se retiró de la fuente de calor, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos para facilitar la precipitación. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron bajo vacío para suministrar el producto deseado (5,0 g, bruto) como un sólido pardo: ESI MS  $m/z$  241  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 226

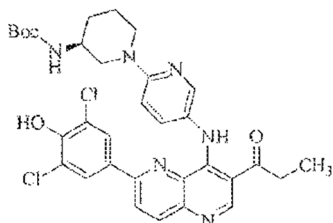
- 10 2-(((6-Metoxipiridin-3-il)amino)metileno)-3-oxopentanoato de etilo



Se preparó 2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino)metileno)-3-oxopentanoato de etilo con las condiciones descritas en el Ejemplo 99 usando 2-metoxi-5-aminopiridina y 2-(etoximetileno)-3-oxopentanoato de etilo.

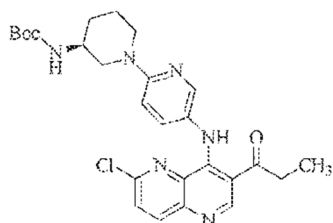
## Ejemplo 227

- 15 (1-(5-(((6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, (1-(5-(((6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (85 mg, 0,30 mmol) para suministrar el producto (100 mg) que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  637  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 228

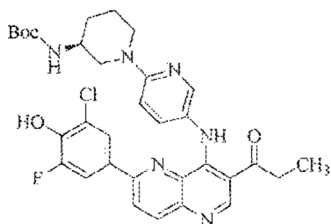
(1-(5-(((6-Cloro-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

- 25 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona (250 mg, 0,98 mmol) se hizo reaccionar con 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (430 mg, 1,5 mmol) para suministrar el

producto deseado (550 mg, bruto) como un sólido pardo oscuro:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,29 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,72 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,79 (s a, 1H), 3,90 -3,61 (m, 4H), 3,51 -3,25 (m, 2H), 3,07 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,96 -1,84 (m, 1H), 1,82 -1,70 (m, 1H), 1,72 -1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); ESI MS  $m/z$  511  $[\text{M} + \text{H}]^+$

## 5 Ejemplo 229

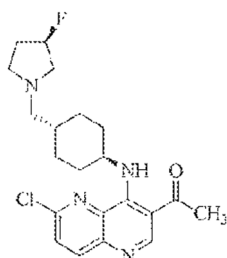
(1-(5-((6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo



10 Siguiendo el procedimiento general II, (1-(5-((6-cloro-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (83 mg, 0,31 mmol) para suministrar el producto (102 mg) que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  621  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Ejemplo 230

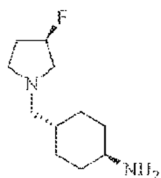
1-(6-Cloro-4-((4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona



15 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)etanona (240 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con 4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclohexanamina (100 mg, 0,5 mmol) para suministrar el producto (61 mg, 15%) como un sólido pardo: ESI MS  $m/z$  405  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Ejemplo 231

20 4-(((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclohexanamina

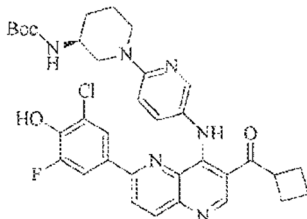


Se preparó 4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclohexanamina con las condiciones descritas en el Ejemplo 117 y 118 usando metanosulfonato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]metilo y (R)-3-fluoropirrolidina.



## Ejemplo 232

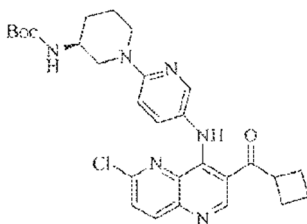
(1-(5-((6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(ciclobutanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general II, (1-(5-((6-cloro-3-(ciclobutanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (110 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (82 mg, 0,30 mmol) para suministrar el producto (134 mg) que se llevó adelante sin purificación: ESI MS  $m/z$  647  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 233

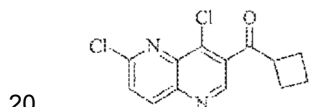
- 10 (1-(5-((6-Cloro-3-(ciclobutanocarbonil)-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general I, ciclobutil(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)metanona (200 mg, 0,71 mmol) se hizo reaccionar con 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (311 mg, 1,1 mmol) para suministrar el producto deseado (350 mg, 78%) como un sólido naranja:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,52 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 9,0, 2,7$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,15 -3,97 (m, 1H), 3,91 -3,60 (m, 3H), 3,58 -3,31 (m, 2H), 2,54 -2,21 (m, 4H), 2,20 -2,00 (m, 1H), 2,00 -1,85 (m, 2H), 1,82 -1,63 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); ESI MS  $m/z$  537  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 234

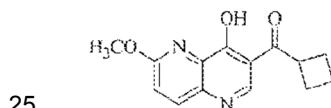
Ciclobutil(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)metanona



- 20 Se preparó ciclobutil(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)metanona con las condiciones descritas en el Ejemplo 101 (Esquema 2) usando ciclobutil(4-hidroxi-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-il)metanona.

## Ejemplo 235

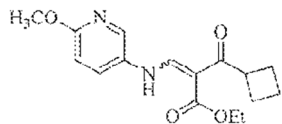
Ciclobutil(4-hidroxi-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-il)metanona



- 25 Se preparó ciclobutil(4-hidroxi-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-il)metanona con las condiciones descritas en el Ejemplo 100 usando 2-(ciclobutanocarbonil)-3-((6-metoxipiridin-3-il)amino)acrilato de etilo.

## Ejemplo 236

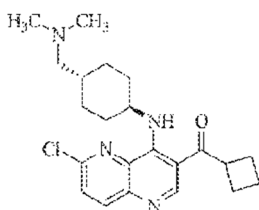
2-(Ciclobutanocarbonil)-3-((6-metoxipiridin-3-il)amino)acrilato de etilo



5 Se preparó 2-(ciclobutanocarbonil)-3-((6-metoxipiridin-3-il)amino)acrilato de etilo con las condiciones descritas en el Ejemplo 99 usando 2-metoxi-5-aminopiridina y 2-(ciclobutanocarbonil)-3-etoxiacrilato de etilo.

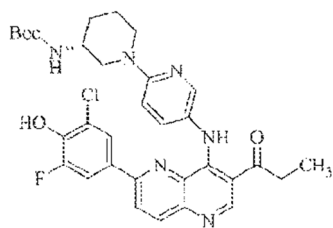
## Ejemplo 237

(6-Cloro-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona



10 Se preparó (6-cloro-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona con las condiciones descritas en el Ejemplo 131 usando ciclobutil(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)metanona y trans-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanamina.

## Ejemplo 238

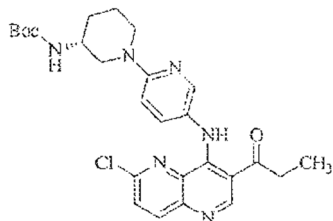
(1-(5-((6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxi)fenil)-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

15 Siguiendo el procedimiento general II, (1-(5-((6-cloro-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (175 mg, 0,34 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (140 mg, 0,51 mmol) para suministrar el producto deseado (120 mg, 57%) como un sólido: ESI MS m/z 621 [M + H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 239

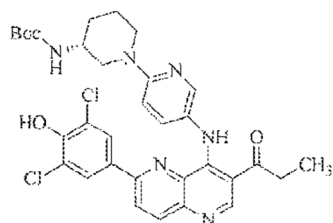
(1-(5-((6-Cloro-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona (500 mg, 1,96 mmol) se hizo reaccionar con (1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (860 mg, 2,94 mmol) para suministrar el producto deseado (850 mg, 84%) como un sólido pardo claro: ESI MS  $m/z$  511  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 240

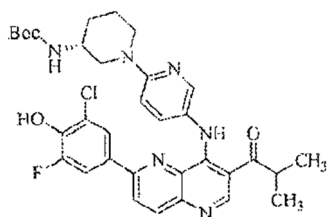
(1-(5-((6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo



- 10 Siguiendo el procedimiento general II, (1-(5-((6-cloro-3-propionil-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (175 mg, 0,34 mmol) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (149 mg, 0,51 mmol) para suministrar el producto deseado (100 mg, 46%) como un sólido: ESI MS  $m/z$  637  $[M + H]^+$ .

## 15 Ejemplo 241

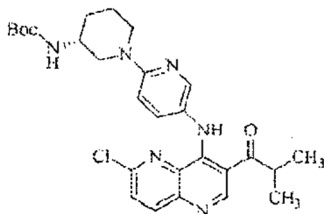
(1-(5-((6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-isobutiril-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general II, (1-(5-((6-cloro-3-isobutiril-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (225 mg, 0,63 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (175 mg, 0,66 mmol) para suministrar el producto deseado (168 mg, 62%) como un sólido: ESI MS  $m/z$  635  $[M + M]^+$ .

## Ejemplo 242

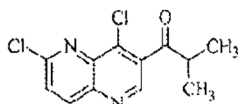
(1-(5-((6-Cloro-3-isobutiril-1,5-naftiridin-4-il)amino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona (500 mg, 1,85 mmol) se hizo reaccionar con (1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (815 mg, 2,78 mmol) para suministrar el producto deseado (830 mg, 88%) como un sólido rojo: ESI MS  $m/z$  525  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo 243

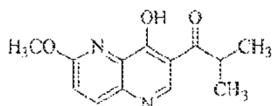
1-(4,6-Dicloro-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona



- 10 Se añadieron cloruro de trimetilsililo (20,5 g, 189 mmol) y yoduro sódico (28,3 g, 189 mmol) a una suspensión de 1-(4,6-dihidroxi-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona (15,5 g, 63,0 mmol) en acetonitrilo (250 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió tiosulfato sódico acuoso saturado. La mezcla se concentró para retirar el acetonitrilo, se diluyó con salmuera y los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar el producto intermedio 1-(4-hidroxi-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona. Este producto intermedio se suspendió en oxidloruro de fósforo (60 ml) y *N,N*-dimetilformamida catalítica y la mezcla de reacción se agitó con calor a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó al verter lentamente en bicarbonato sódico acuoso saturado o hidróxido acuoso 3 N enfriados con hielo. La mezcla de reacción desactivada se concentró para retirar el dicloroetano y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se purificaron mediante cromatografía (sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (12,0 g, 75% a lo largo de 2 etapas) como un sólido amarillo: ESI MS  $m/z$  255  $[M + H]^+$ .
- 15
- 20

## Ejemplo 244

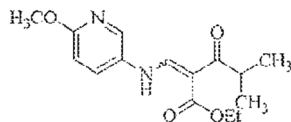
1-(4-Hidroxi-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona



- 25 Se añadió 2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino)metileno)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (11,5 g, 39,3 mmol) en porciones a lo largo de 3 a 5 min a un matraz que contenía Dowtherm™ A (400 ml) a 250°C y la mezcla de reacción se agitó durante de 30 a 45 min adicionales. La mezcla de reacción se retiró de la fuente de calor, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexanos para facilitar la precipitación. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron bajo vacío para suministrar el producto deseado (13,7 g, bruto) como un sólido pardo amarillento: ESI MS  $m/z$  247  $[M + H]^+$ .
- 30

## Ejemplo 245

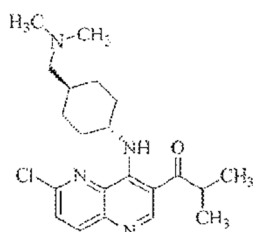
2-(((6-Metoxipiridin-3-il)amino)metilen)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo



5 Se preparó 2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino)metilen)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo con las condiciones descritas en el Ejemplo 99 usando 2-metoxi-5-aminopiridina y 2-(etoximetilen)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo.

## Ejemplo 246

1-(6-Cloro-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona



10 Siguiendo el procedimiento general I, 1-(4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona (500 mg, 1,85 mmol) se hizo reaccionar con trans-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanamina (436 mg, 2,78 mmol) para suministrar el producto (640 mg, 89%) como un sólido blanco: ESI MS  $m/z$  389  $[M + H]^+$ .

15 También se sintetizaron compuestos de la invención de esta solicitud no descritos particularmente en los Ejemplos anteriores mediante métodos similares o análogos al hacer referencia a los susodichos Ejemplos y similares.

A continuación, las actividades farmacológicas del compuesto (I) se describirán en los siguientes Ejemplos de prueba.

## Ejemplos de prueba

## Ensayo de cinasa

20 La actividad de MELK se determinó en presencia o ausencia de compuestos usando péptido de histona H3 marcado con isocianato de fluoresceína (marcado con FITC) como un sustrato. El grado de fosforilación del péptido de histona H3 marcado con FITC se midió mediante tecnología de polarización fluorescente basada en afinidad a iones metálicos inmovilizados (IMAP) (Sportsman JR, y cols., Assay Drug Dev. Technol. 2: 205-14, 2004) usando IMAP FP Progressive Binding System (Molecular Devices Corporation). Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO a 25 12,5 mM y a continuación se diluyeron en serie cuando la concentración de DMSO en los ensayos era 1%. Los compuestos diluidos en serie, 0,8 ng/microlitro de PBK (Carna Biosciences) y 100 nM de péptido de histona H3 marcado con FITC se hicieron reaccionar en un tampón de reacción (20 mM de HEPES, 0,01% de Tween-20, 0,3 mM de  $MgCl_2$ , 2 mM de ditiotreitol, 50 micromoles de ATP, pH 7,4) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de un volumen de ensayo de tres veces de solución de unión progresiva. 30 Después de 0,5 horas de incubación a temperatura ambiente, la polarización fluorescente se midió mediante un Wallac EnVision 2103 multilabel reader (PerkinElmer). Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon mediante ajuste no lineal de cuatro parámetros usando SigmaPlot, versión 10.0 (Systat Software, Inc.).

35 Los valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos típicos de la presente invención se muestran en la siguiente tabla 2:

Tabla 2

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC <sub>50</sub> (µM) (ensayo de cinasa)
1	1-(6-Cloro-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,31
2	Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0003
3	Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0012
4	Dihidrocloruro de Ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)metanona	0,0005
5	Dihidrocloruro de (6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	0,0008
6	Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexil)amino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0011
7	Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0013
8	Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0015
9	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[2-(dimetilamino)-etil]ciclohexil)amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0007
10	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0014
11	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0027
12	Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol	0,001
13	Dihidrocloruro de 6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexil)amino)-3-metilsulfonil-1,5-naftiridina	0,0014
14	Dihidrocloruro de 6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexilamino}-3-metilsulfonil-1,5-naftiridina	0,0009
15	Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-{8-[ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il}fenol	0,0005
16	Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol	0,0028
17	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	0,0081
18	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol	0,005
19	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,032
20	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)-etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,14
21	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)-etoxi)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0046
22	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)-etoxi)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,015
23	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)-etoxi)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0089
24	Hidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol	0,0053

ES 2 642 720 T3

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC <sub>50</sub> (µM) (ensayo de cinasa)
25	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	0,019
26	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol	0,01
27	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0007
28	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-( <i>trans</i> -4-((dimetilamino-d6)-metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0004
29	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)-etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0026
30	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)-etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0059
31	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)-etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0037
32	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-( <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-7-(metilsulfonyl)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	0,0016
33	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0078
34	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(4-metilpiperacina-1-il)metil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0061
35	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(4-metilpiperacina-1-il)metil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,037
36	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(pirrolidina-1-il)etil)piperidina-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0021
37	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(pirrolidina-1-il)etil)piperidina-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,01
38	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,011
39	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,03
40	Trihidrocloruro de (S)-(4-(6-(3-aminopiperidina-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)-(ciclopropil)metanona	0,0012
41	Trihidrocloruro de 1-(4-(2-(3-aminopirrolidina-1-il)pirimidina-5-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0017
42	Trihidrocloruro de 1-(4-( <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,017
43	Hidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[( <i>trans</i> -4-(hidroximetil)ciclohexil]amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0031
44	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[( <i>trans</i> -[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona	0,0003
45	1-{6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-[(1-metilpiperidina-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0058
46	1-{6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(1-metilpiperidina-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0061
47	1-(6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-[[4-(morfolinometil)ciclohexil]amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,01
48	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0006

ES 2 642 720 T3

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC <sub>50</sub> (µM) (ensayo de cinasa)
49	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-[(2-hidroxietyl)-(metil)amino]metil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,001
50	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-4-{4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0019
51	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0082
52	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,027
53	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0015
54	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(metilamino)-pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,012
55	Trihidrocloruro de 1-(6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,017
56	Trihidrocloruro de 1-{4-[4-( <i>trans</i> -4-dimetilamino)metilciclohexilamino]-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,016
57	5-(7-Acetil-8-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)pirimidino-2-carbonitrilo	0,0012
58	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	1
59	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0047
60	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0043
61	Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[ <i>trans</i> -4-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0004
62	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{[ <i>trans</i> -4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0009
63	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{4-[(4-metilpiperacin-1-il)-metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0008
64	Trihidrocloruro de 1-(4-{[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino}-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0012
65	Trihidrocloruro de 1-(4-{[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino}-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0031
66	Dihidrocloruro de 1-{4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0018
67	Dihidrocloruro de 1-{4-[ <i>trans</i> -(4-aminociclohexil)amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0012
68	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0026
69	Dihidrocloruro de N-( <i>trans</i> -4-{[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino}ciclohexil)-2-amino-3-metilbutanamida	0,0012
70	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[ <i>trans</i> -4-(piperacin-1-ilmetil)-ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0006
71	Trihidrocloruro de (S)-1-(4-{[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino}-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0005
72	Trihidrocloruro de (S)-1-(4-{[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino}-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0043



Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC <sub>50</sub> (µM) (ensayo de cinasa)
73	Dihidrocloruro de N-{ <i>trans</i> -4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexil}-2-aminopropanamida	0,0075
74	Dihidrocloruro de N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin- <i>trans</i> -4-ilamino]ciclohexil}-2-aminopropanamida	0,0026
75	Dihidrocloruro de (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin- <i>trans</i> -4-ilamino]ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida	0,001
76	Dihidrocloruro de (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin- <i>trans</i> -4-ilamino]ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida	0,0024
77	1-(6-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-4-{ <i>trans</i> -4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,74
78	1-(6-(Pirrolidin-1-il)-4-{ <i>trans</i> -4-(pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	2
79	Dihidrocloruro de N-{ <i>trans</i> -4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexil}-2-amino-3-metilbutanamida	0,0016
80	Dihidrocloruro de Ciclopropil{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il}metanona	0,0006
81	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0005
82	Trihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,013
83	(S)-{4-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona	0,001
84	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-metoxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,031
85	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,12
86	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,011
87	Dihidrocloruro de 5-(7-acetil-8-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)picolinonitrilo	0,0045
88	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0045
89	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)-ciclohexil}metilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0006
90	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)-ciclohexil}metilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0024
91	Hidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,015
92	Hidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,012
93	Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>cis</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0011
94	Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>cis</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0006
95	Trihidrocloruro de (R)-1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,002
96	(R)-1-{4-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,0036

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC <sub>50</sub> (µM) (ensayo de cinasa)
201	(R)-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	0,00093
202	(R)-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	0,00046
203	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona	0,0015
204	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona	0,0013
205	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona	0,0028
206	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona	0,0013
207	Trihidrocloruro de (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona	0,0016
208	Trihidrocloruro de (S)-1-(4[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propen-1-ona	0,0026
209	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({4-[(R)-3-fluoropirrolidin-il]metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,002
210	Dihidrocloruro de (S)-4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	0,0014
211	Dihidrocloruro de (6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	0,0027
212	Dihidrocloruro de (6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-(dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	0,0016
213	(S)-4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	0,0011
214	Trihidrocloruro de (R)-1-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona	0,0013
215	Trihidrocloruro de (R)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona	0,0065
216	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-5-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona	0,0019
217	Dihidrocloruro de 1-[6-cloro-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona	0,0018

#### Análisis por transferencia Western

5 Para evaluar el estado de expresión de MELK en varias líneas celulares, se realizó un análisis por transferencia Western usando lisado celular en bruto recogido de esas células. Se usó anticuerpo anti-MELK (clon 31, BD Biosciences) para visualizar la expresión. Las líneas celulares de cáncer de mama 22Rv1, T47D, A549 y DU4475 expresaban MELK significativamente aunque la línea celular de cáncer de vejiga urinaria y HT1197 no mostraban expresión de MELK.

#### Ensayo basado en células

10 Los posibles inhibidores activos contra MELK se evaluaron con respecto a su citotoxicidad específica para una diana usando 22Rv 1, T47D, A549, DU4475 y se usó HT-1197 para el control negativo. Se sembraron 100 microlitros de suspensión celular en una placa de microvaloración de 96 pocillos (ViewPlate-96FTC, PerkinElmer). La concentración inicial e células de 22Rv1, T47D, A549, DU4475 y HT1197 era 3.000 células/pocillo, 2.000 células/pocillo y 2.500 células/pocillo, respectivamente. El crecimiento celular se determinó usando un Cell Counting Kit-8 (DOJINDO) a las 72 horas después de la exposición de los posibles inhibidores. La IC<sub>50</sub> se usó como un indicador de la actividad antiproliferativa de los inhibidores y se calculó mediante el método de dilución en serie (0,

1,5625, 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 y 100 micromoles). Los valores exactos de IC<sub>50</sub> se calcularon como se describe previamente.

Los valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos típicos de la presente invención se muestran en la siguiente tabla 3:

5

Tabla 3:

Ej.	Nombre del Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM) (22Rv1)	IC <sub>50</sub> (μM) (T47D)	IC <sub>50</sub> (μM) (A549)	IC <sub>50</sub> (μM) (DU4475)	IC <sub>50</sub> (μM) (HT1197)
1	1-(6-Cloro-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetil-amino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	5	5,3	2,7	2,5	10
2	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-(dimetil-amino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0032	0,0018	0,004	0,0015	0,19
3	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,006	0,0026	0,0091	0,0033	0,39
4	Dihidrocloruro de Ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)metanona	0,0064	0,0055	0,0062	0,0026	0,036
5	Dihidrocloruro de (6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetil-amino)metil]ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	0,0057	0,0029	0,0061	0,003	0,018
6	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetil-amino)metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0052	0,0053	0,0089	0,0033	0,12
7	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0061	0,0035	0,0097	0,0036	0,11
8	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,044	0,013	0,024	0,0064	0,24
9	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,011	0,0066	0,013	0,0055	0,27
10	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[2-(dimetilamino)etil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,01	0,0039	0,012	0,0049	0,2
11	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,5-naftiridin-3-il)-etanona	0,066	0,027	0,042	0,049	0,14
12	Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol	0,019	0,019	0,053	0,0045	0,46
13	Dihidrocloruro de 6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-3-metilsulfonil-1,5-naftiridina	0,019	0,013	0,073	0,0068	0,32
14	Dihidrocloruro de 6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-({ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino)-3-metilsulfonil-1,5-naftiridina	0,05	0,027	0,033	0,0096	0,14
15	Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-[ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol	0,026	0,018	0,092	0,0027	2,2
16	Dihidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-(4-((dimetil-	0,17	0,078	0,47	0,031	4,4

ES 2 642 720 T3

Ej.	Nombre del Compuesto	IC50 (µM) (22Rv1)	IC50 (µM) (T47D)	IC50 (µM) (A549)	IC50 (µM) (DU4475)	IC50 (µM) (HT1197)
	amino)metil)fenilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol					
17	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)-metil)fenilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	0,33	0,13	0,83	0,064	6,6
18	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(4-((dimetilamino)-metil)fenilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol	1	0,32	0,69	0,31	3,8
19	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il) etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,63	0,59	0,14	0,11	7
20	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)-etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,81	0,5	0,31	0,21	4,8
21	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)-etoxi)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,27	0,1	0,21	0,096	2,3
22	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)-etoxi)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,35	0,1	0,29	0,31	3,5
23	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-(6-(2-(dimetil-amino)etoxi)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	1,3	0,38	0,47	0,41	8,9
24	Hidrocloruro de 2,6-dicloro-4-(8-(6-(2-(dimetil-amino)etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol	1,8	0,58	5,1	0,38	15
25	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	2,8	0,7	5,9	0,74	21
26	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-ilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol	4,1	1	3,1	1,6	15
27	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,1	0,079	0,11	0,1	2
28	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(trans-4-((dimetilamino-d6)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)-etanona	0,0052	0,004	0,006	0,0022	0,14
29	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)-etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,084	0,085	0,11	0,028	0,68
30	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)-etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,17	0,11	0,14	0,041	1,2
31	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,65	0,41	0,31	0,19	4,4
32	Dihidrocloruro de 2-cloro-4-(8-(trans-4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol	0,046	0,024	0,2	0,0063	3,1
33	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-1,5-	0,64	0,35	0,93	0,34	100

ES 2 642 720 T3

Ej.	Nombre del Compuesto	IC50 (µM) (22Rv1)	IC50 (µM) (T47D)	IC50 (µM) (A549)	IC50 (µM) (DU4475)	IC50 (µM) (HT1197)
	naftiridin-3-il)etanona					
34	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,21	0,11	0,19	0,096	1,6
35	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi fenil)-4-(4-((4-metil-piperacin-1-il)metil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,65	0,22	0,41	0,31	3,8
36	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxi fenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,36	0,21	0,63	0,22	4,7
37	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,49	0,25	1,2	0,42	7,2
38	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)-etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,24	0,11	0,26	0,069	9,5
39	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)-etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,38	0,12	0,44	0,19	10
40	Trihidrocloruro de (S)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)-piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)-metanona	0,034	0,025	0,29	0,02	4,2
41	Trihidrocloruro de 1-(4-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,052	0,027	0,27	0,026	100
42	Trihidrocloruro de 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)-etanona	0,063	0,036	0,049	0,045	0,06
43	Hidrocloruro de 1-(6-{3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[4-(hidroximetil)-ciclohexil]amino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,085	0,024	0,057	0,019	0,64
44	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxi fenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona	0,006	0,0029	0,0067	0,0017	0,2
45	1-{6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il}-etanona	0,096	0,086	0,065	0,096	0,45
46	1-{6-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,5-naftiridin-3-il}-etanona	0,14	0,092	0,098	0,14	0,53
47	1-(6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-[[4-(morfolinometil)-ciclohexil]amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,034	0,015	0,02	0,009	0,16
48	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-[[2-hidroxietil)-(metil)amino]metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]-etanona	0,0092	0,0068	0,02	0,0034	0,57
49	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-[[2-hidroxietil)-(metil)amino]metil]ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]-etanona	0,0087	0,0039	0,021	0,0039	0,49
50	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-4-{4-[(dimetilamino) metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,017	0,0061	0,015	0,0053	0,08
51	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-	0,36	0,19	0,32	0,32	2,8

ES 2 642 720 T3

Ej.	Nombre del Compuesto	IC50 (µM) (22Rv1)	IC50 (µM) (T47D)	IC50 (µM) (A549)	IC50 (µM) (DU4475)	IC50 (µM) (HT1197)
	naftiridin-3-il)etanona					
52	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-il-amino}-1,5-naftiridin-3-il)-etanona	0,44	0,18	0,39	0,4	2
53	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)4-{6-[3-(metilamino)-pirrolidin-1-y]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,078	0,042	0,2	0,071	100
54	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(metilamino)-pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,086	0,04	0,17	0,11	3,9
55	Trihidrocloruro de 1-(6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-{ <i>trans</i> -[(dimetilamino)-metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,3	0,084	0,25	0,65	2
56	Trihidrocloruro de 1-{4-[4-( <i>trans</i> -4-dimetilamino)-metilciclohexilamino]-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,86	0,38	0,52	0,46	1,7
57	5-(7-Acetil-8-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)pirimidino-2-carbonitrilo	0,24	0,089	0,56	0,22	0,38
58	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	6,1	1,6	3	5,9	10
59	Dicloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)-metil]ciclohexilamino}-6-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	2,5	0,39	0,23	0,21	7,5
60	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{6-[3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]piridin-3-ilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,1	0,066	0,11	0,041	1,1
61	Dihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,011	0,0069	0,012	0,0044	0,15
62	Dihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[[ <i>trans</i> -4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil]amino]-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0073	0,0034	0,011	0,0037	0,091
63	Trihidrocloruro de 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,025	0,016	0,02	0,0092	0,13
64	Trihidrocloruro de 1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)-piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,016	0,0064	0,07	0,016	2,9
65	Trihidrocloruro de 1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)-piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,013	0,0047	0,021	0,015	0,74
66	Dihidrocloruro de 1-(4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0045	0,0018	0,016	0,001	10
67	Dihidrocloruro de 1-(4-[[ <i>trans</i> -(4-aminociclohexil)amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,0061	0,0019	0,022	0,0012	2,8
68	Trihidrocloruro de 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,039	0,012	0,026	0,012	0,11

Ej.	Nombre del Compuesto	IC50 (µM) (22Rv1)	IC50 (µM) (T47D)	IC50 (µM) (A549)	IC50 (µM) (DU4475)	IC50 (µM) (HT1197)
69	Dihidrocloruro de N-( <i>trans</i> -4-[[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il]amino]ciclohexil)-2-amino-3-metilbutanamida	0,025	0,007	0,064	0,013	2,5
70	Trihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[ <i>trans</i> -4-(piperacin-1-il-metil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,031	0,021	0,084	0,011	3,9
71	Trihidrocloruro de (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,014	0,0074	0,09	0,008	3,4
72	Trihidrocloruro de (S)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,014	0,0053	0,047	0,014	1,2
73	Dihidrocloruro de N-{ <i>trans</i> -4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexil}-2-aminopropanamida	0,027	0,0086	0,18	0,0043	100
74	Dihidrocloruro de N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin- <i>trans</i> -4-ilamino]ciclohexil}-2-aminopropanamida	0,025	0,0043	0,13	0,0036	100
75	Dihidrocloruro de (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin- <i>trans</i> -4-ilamino]ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida	0,099	0,036	0,21	0,021	8,4
76	Dihidrocloruro de (S)-N-{4-[3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin- <i>trans</i> -4-ilamino]ciclohexil}pirrolidino-2-carboxamida	0,073	0,03	0,32	0,019	8,7
77	1-(6-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-4-{ <i>trans</i> -4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il)etanona	10	10	10	10	10
78	1-{6-(Pirrolidin-1-il)-4-[ <i>trans</i> -4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona	5,6	5,4	6,8	7,7	9,8
79	Dihidrocloruro de N-{ <i>trans</i> -4-[3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino]ciclohexil}-2-amino-3-metilbutanamida	0,038	0,018	0,11	0,016	3,9
80	Dihidrocloruro de ciclopropil{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}metanona	0,0052	0,0041	0,0076	0,002	0,084
81	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,0049	0,002	0,0062	0,0018	0,044
82	Trihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,37	0,32	0,33	0,65	2,3
83	(S)-{4-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)-piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)-metanona	0,025	0,012	0,09	0,015	2,7
84	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-metoxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,58	0,25	2,4	5,2	6
85	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,77	0,43	2,3	2,3	6,5
86	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,5-	5,3	6,2	8	6,5	10

Ej.	Nombre del Compuesto	IC50 (µM) (22Rv1)	IC50 (µM) (T47D)	IC50 (µM) (A549)	IC50 (µM) (DU4475)	IC50 (µM) (HT1197)
	naftiridin-3-il)etanona					
87	Dihidrocloruro de 5-(7-acetil-8-[ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-2-il)-picolinonitrilo	0,66	0,66	1,8	0,74	2
88	Dihidrocloruro de 1-(4-{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona	0,04	0,031	0,023	0,021	0,039
89	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexil]metilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,028	0,023	0,041	0,0063	0,9
90	Dihidrocloruro de 1-[6-{3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil}-4-{{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexil]metilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,052	0,03	0,12	0,027	10
91	Hidrocloruro de 1-[6-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]-etanona	0,072	0,038	0,048	0,016	0,33
92	Hidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]-etanona	0,061	0,036	0,053	0,018	0,53
93	Dihidrocloruro de 1-{6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>cis</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,032	0,02	0,039	0,011	0,19
94	Dihidrocloruro de 1-{6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>cis</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,028	0,02	0,039	0,0073	0,25
95	Dihidrocloruro de (R)-1-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,029	0,022	0,088	0,03	1,9
96	(R)-1-{4-[6-(3-Aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}etanona	0,026	0,018	0,035	0,024	0,43
201	(R)-(4-{{6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il}amino}-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	0,0061	0,0025	0,0061	0,003	0,032
202	(R)-(4-{{6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il}amino}-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona	0,0044	0,0038	0,0054	0,001	0,047
203	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>trans</i> -4-(dimetilamino)ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona	0,017	0,0093	0,034	0,013	1,2
204	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-hidroxietanona	0,02	0,014	0,058	0,013	10
205	Dihidrocloruro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]propan-1-ona	0,022	0,0083	0,032	0,033	0,69
206	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{{ <i>trans</i> -4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]propan-1-ona	0,022	0,01	0,061	0,023	10
207	Trihidrocloruro de (S)-1-(4-{{6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il}amino}-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona	0,034	0,018	0,098	0,024	3,9
208	Trihidrocloruro de (S)-1-(4-{{6-(3-aminopiperidin-1-	0,026	0,015	0,063	0,021	0,86



Ej.	Nombre del Compuesto	IC50 (μM) (22Rv1)	IC50 (μM) (T47D)	IC50 (μM) (A549)	IC50 (μM) (DU4475)	IC50 (μM) (HT1197)
	il)piridin-3-il]amino}-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona					
209	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona	0,032	0,036	0,037	0,01	0,12
210	Dihidrocloruro de (S)-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	0,017	0,0093	0,042	0,022	1,4
211	Dihidrocloruro de (6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-(((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	0,0072	0,0034	0,0076	0,003	0,0077
212	Dihidrocloruro de (6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(((4-(((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	0,013	0,0074	0,014	0,003	0,014
213	(S)-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona	0,0071	0,0043	0,029	0,003	1,7
214	Trihidrocloruro de (R)-1-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona	0,0059	0,0028	0,013	0,004	0,34
215	(R)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona	0,032	0,016	0,083	0,014	1,7
216	Dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-5-4-hidroxifenil)-4-((trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona	NP	NP	0,012	NP	0,025
217	Dihidrocloruro de 1-[6-cloro-4-((trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona	NP	NP	0,021	NP	0,055

NP: No probado

5 El efecto inhibitor del crecimiento del Ejemplo de compuesto 6 se examinó adicionalmente sobre el crecimiento de diversas líneas celulares de cáncer. El ensayo antiproliferativo *in vitro* usando células cancerosas A549 (pulmón), T47D (mama), DU4475 (mama) y 22Rv1 (próstata), en las que MELK se expresaba intensamente, revelaba valores de IC<sub>50</sub> de 6,7, 4,3, 2,3 y 6,0 nM, respectivamente (Fig. 1a-d). Por otra parte, células cancerosas HT1197 (vejiga urinaria), en las que la expresión de MELK era apenas detectable, revelaban un valor de IC<sub>50</sub> de 97 nM (Fig. 1e), lo que implica claramente el efecto de inhibición del crecimiento dependiente de MELK de este compuesto.

#### 10 Ensayo antitumoral con modelo de xenoinjerto

Se inyectaron células MDA-MB-231 en almohadillas grasas mamarias de ratones NOD.CB17-*Prkdc<sup>scid</sup>/J* (Charles River Laboratory). Se inyectaron subcutáneamente células A549, MIAPaCa-2 y PC-14 (1 x 10<sup>7</sup> células) en el costado izquierdo de ratones BALB/cSLC-nu/nu hembra (Japan SLC, Inc.). Se inyectaron subcutáneamente células DU145 en el costado izquierdo de ratones BALB/cSLC-nu/nu macho (Japan SLC, Inc.). Cuando los xenoinjertos de MDA-MB-231, A549, DU145, MIAPaCa-2 y PC-14 hubieron alcanzado un volumen medio de 100, 210, 110, 250 y 250 mm<sup>3</sup>, respectivamente, los animales fueron aleatorizados en grupos de 6 ratones (excepto para PC-14, para la que se usaron grupos de 3 ratones). Para la administración oral, los compuestos se prepararon en un vehículo de 0,5% de metilcelulosa y se administraron mediante sonda oral en la dosis y el plan indicados. Para la administración intravenosa, los compuestos se formularon en 5% de glucosa y se inyectaron en la vena caudal. Se usó un volumen de administración de 10 ml por kg de peso corporal para ambas vías de administración. Las concentraciones se indicaban en el texto principal y las Figuras. Los volúmenes tumorales se determinaron todos los días usando un calibre. Los resultados se convirtieron en el volumen tumoral (mm<sup>3</sup>) mediante la fórmula longitud x anchura<sup>2</sup> x 1/2. Se determinó el peso de los ratones como un indicador de la tolerabilidad los mismos días. Los experimentos en animales que usaban xenoinjertos de A549 se efectuaron por contrato con KAC Co., Ltd. (Shiga, Japón) en según

5 sus directrices institucionales para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Los otros experimentos con animales se efectuaron en OncoTherapy Science, Inc. según sus directrices institucionales para el cuidado y uso de animales de laboratorio. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó según la fórmula  $\{1-(T - T_0) / (C - C_0)\} \times 100$ , donde T y  $T_0$  son los volúmenes tumorales medios el día 14 y el día 0, respectivamente, para el grupo experimental y  $C - C_0$  son los del grupo de control de vehículo. Todos los valores se presentaron como medias  $\pm$  DE. La significación estadística se calculó usando la prueba de la t de Student y el nivel de significación se fijó en  $p < 0,05$ .

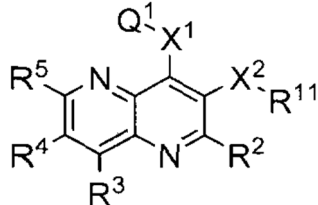
10 Los presentes inventores examinaron posteriormente el efecto antitumoral *in vivo* del Ejemplo de compuesto 6 mediante un modelo de xenoinjerto usando células MDA-MB-231 (células de cáncer de mama triplemente negativas positivas a MELK). El compuesto se administró a ratones que tenían xenoinjertos durante 14 días después de que el tamaño del tumor alcanzara aproximadamente 100 mm<sup>3</sup>. El tamaño del tumor se midió como un marcador sustituto de la respuesta al fármaco (inhibición del crecimiento tumoral (TGI)) (véase Métodos). La administración intravenosa del Ejemplo 6 en 20 mg/kg una vez cada dos días daba como resultado una TGI de 73% (Fig. 2a). Puesto que se esperaba que la biodisponibilidad de este compuesto fuera muy alta (datos no mostrados), se intentó la administración oral de este compuesto. La administración oral en 10 mg/kg una vez al día revelaba una TGI de 72% (Fig. 2b). Debido al alto efecto supresor del crecimiento sobre diversas líneas de células cancerosas, se investigó adicionalmente el efecto supresor del crecimiento *in vivo* usando líneas celulares cancerosas de otros tipos y se encontró una supresión del crecimiento tumoral significativa mediante el Ejemplo 6 para múltiples tipos de cáncer de modos dependientes de la dosis sin o con poca pérdida del peso corporal (Fig. 2 y Fig. 3). Por ejemplo, ratones que tenían xenoinjertos de A549 (cáncer de pulmón) que se trataban con 1, 5 y 10 mg/kg una vez al día del Ejemplo 6 mediante administración intravenosa revelaban una TGI de 51, 91 y 108, respectivamente (Fig. 2c) y los de la administración oral de 5 y 10 mg/kg una vez al día revelaban una TGI de 95 y 124%, respectivamente (Fig. 2d). Además, los presentes inventores examinaron modelos de xenoinjertos de DU145 (cáncer de próstata) y MIAPaCa-2 (cáncer pancreático) mediante la administración oral de 10 mg/kg una vez al día y observaron una TGI de 106 y 87%, respectivamente (Fig. 2e y f). Para validar adicionalmente el efecto supresor de tumores *in vivo* específico para MELK, los inventores examinaron células de cáncer de pulmón PC-14 en las que la expresión de MELK era apenas detectable (Fig. 2g). La administración oral de 10 mg/kg del Ejemplo 6 una vez al día durante 14 días no mostraba efecto supresor del crecimiento tumoral sobre xenoinjertos de PC-14 (Fig. 2h), apoyando adicionalmente la actividad antitumoral dependiente de MELK del Ejemplo 6.

### 30 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención proporciona un nuevo derivado de quinolina que tiene efecto inhibidor de MELK. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para una composición farmacéutica para inhibir MELK. Tales composiciones farmacéuticas son adecuadas para tratar o prevenir el cáncer.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en donde,

X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -NR<sup>12</sup>-, -O- y -S-;

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

10 Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y (heterociclil no aromático de 3 a 10 miembros)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en donde Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CO-, -S-, -SO- y -SO<sub>2</sub>-;

15 R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde R<sup>11</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>2</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>3</sup>;

20 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, -COOR<sup>13</sup>, -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, formilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -OR<sup>18</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>19</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilcarbonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>;

A<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, carboxi, formiloxi, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboniloxi, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino;

30 R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>;

35 R<sup>16</sup> y R<sup>18</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros y -COR<sup>20</sup>; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>; R<sup>17</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>; o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>;

40

R<sup>19</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>;

5 R<sup>20</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>4</sup>;

n es un número entero seleccionado independientemente de 0 a 2;

10 A<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, -COOR<sup>21</sup>, -CONR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, formilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, -OR<sup>26</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>27</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

15 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>; o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

20 R<sup>24</sup> y R<sup>26</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros y -COR<sup>28</sup>, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

25 R<sup>25</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>; o R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

30 R<sup>27</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

R<sup>28</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>5</sup>;

35 A<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, -COOR<sup>31</sup>, -CONR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, formilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -OR<sup>36</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>37</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

40 R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>; o R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno,

45 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

R<sup>34</sup> y R<sup>36</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros y -COR<sup>38</sup>, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

50 R<sup>35</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>; o R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup> junto con el átomo de

nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

5 R<sup>37</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

R<sup>38</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, -NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>6</sup>;

10 A<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, carboxi, -COOR<sup>41</sup>, -CONR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, formilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, -NR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>, -OR<sup>46</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>47</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste  
15 en un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino;

R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que  
20 consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino;

R<sup>44</sup> y R<sup>46</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros y -COR<sup>48</sup>;

R<sup>45</sup> se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sup>47</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R<sup>48</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo no aromático de 3 a 10 miembros.

30 2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo y piperidilo; en donde Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>1</sup>.

35 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde X<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CO- y -SO<sub>2</sub>-; y R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y un átomo de halógeno.

40 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

45 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

50 7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X<sup>1</sup> es -NH-.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbamoil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N,N-di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoil]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino, N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, pirrolidinilo, piperidilo, piperacínilo;

en donde el pirrolidinilo, piperidilo y piperacínilo definidos como el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacínilo; y

en donde el resto alquilo del grupo definido como el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinilo, piperidilo y piperacínilo.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 9, en donde el sustituyente opcional de Q<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, [(amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonil]amino, N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-pirrolidin-1-ilo, amino-pirrolidin-1-ilo, (pirrolidin-1-ilo)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-piperidin-1-ilo, amino-piperidin-1-ilo, hidroxilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]amino, [4-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-piperacín-1-il]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (piperacín-1-il)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pirrolidinilcarbonil-amino, (hidroxilo-pirrolidin-1-il)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), morfolino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [N-(hidroxilo-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino]-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

1-(6-cloro-4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

ciclopropil(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)metanona;

(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;

1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-4-hidroxilo-5-metoxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)-ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-(2-(dimetilamino)etil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-(2-(dimetilamino)etil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

1-(4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-6-(4-hidroxilo-3-(trifluorometoxi)-fenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

2,6-dicloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;

2-cloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;

2-cloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol;

2,6-dicloro-4-(8-((4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;

2,6-dicloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;

- 2-cloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;
- 2-cloro-4-(8-((4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-((6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-4-idroksi-5-metoxifenil)-4-((6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 2,6-dicloro-4-(8-((6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)fenol;
- 2-cloro-4-(8-((6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;
- 10 2-cloro-4-(8-((6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-3-il)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-metoxifenol;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((4-((dimetilamino-d6)metil)ciclohexil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-((4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 15 1-(6-(3-cloro-4-idroksi-5-metoxifenil)-4-((4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 2-cloro-4-(8-((4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-7-(metilsulfonil)-1,5-naftiridin-2-il)-6-fluorofenol;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 20 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il(ciclopropil)metanona;
- 25 1-(4-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)amino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(hidroksimetil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-{4-[(dimetilamino)metil]-ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-idroksietanona;

- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-{6-[3,5-dicloro-4-idroksifenil]-4-[4-(morfolinometil)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il}etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(((2-idroksietil)(metil)amino)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-(((2-idroksietil)(metil)amino)-metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-difluoro-4-idroksifenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-piridin-3-il)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 10 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5-(7-acetil-8-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-2-il)-pirimidino-2-carbonitrilo;
- 1-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 15 1-(4-(4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-6-(4-idroksi-3,5-dimetilfenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 20 1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(4-(4-aminociclohexilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[4-(4-aminociclohexilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-4-(4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 25 N-(4-(3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)-ciclohexil)-2-amino-3-metilbutanamida;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-4-(4-(piperacin-1-ilmetil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idroksifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;



- N-(4-((3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il)amino)ciclohexil)-2-aminopropanamida;
- N-(4-(3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)-ciclohexil)-2-aminopropanamida;
- (S)-N-((1R,4S)-4-(3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-il-amino)ciclohexil)pirrolidino-2-carboxamida;
- 5 (S)-N-((1R,4S)-4-(3-acetil-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)ciclohexil)pirrolidino-2-carboxamida;
- 1-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)ciclohexil-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(pirrolidin-1-il)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- N-(4-(3-acetil-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-4-ilamino)-ciclohexil)-2-amino-3-metilbutanamida;
- [6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[4-(dimetilamino)ciclohexilamino]-1,5-naftiridin-3-il](ciclopropil)metanona;
- 10 ciclopropil[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[4-(dimetilamino)ciclohexil-amino]-1,5-naftiridin-3-il]metanona;
- 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona;
- 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-metoxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 15 1-[6-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil-amino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5-(7-acetil-8-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-2-il)picolinonitrilo;
- 1-(4-{4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-6-(4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]metil-amino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 20 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]-metilamino]-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il] etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxiciclohexilamino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-{*cis*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-{*cis*-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexilamino}-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- 25 (R)-1-[4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- (R)-1-[4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 30 1-(6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(*trans*-(4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;

- ciclopropil (6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-4-(*trans*-4-((dimetilamino)metil)-cicloesilamino)-1,5-naftiridin-3-il) metanona;
- (6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-4-(*trans*-4-((dimetilamino)metil)-cicloesilamino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-4-((*trans*-4-((dimetilamino)metil)cicloesil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 5 1-(6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-4-((*trans*-4-((dimetilamino)metil)-cicloesil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 1-(6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-4-((*trans*-4-(2-(dimetilamino)etil)cicloesil)-amino)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;
- 1-[6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-4-*trans*-4-[(dimetilamino)metil]cicloesilamino]-1,5-naftiridin-3-il]-2-idrossietanona;
- 1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- 10 1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-1-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (S)-{4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il}(ciclopropil)metanona;
- 15 (R)-1-(4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (R)-1-(4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilamino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)etanona;
- (R)-(4-{{6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il}amino}-6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;
- (R)-(4-{{6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il}amino}-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclopropil)metanona;
- 20 diidrocloreuro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-4-{{*trans*-4-(dimetilamino)cicloesil} amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-idrossietanona;
- diidrocloreuro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-4-{{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]cicloesil}amino}-1,5-naftiridin-3-il]-2-idrossietanona;
- 25 diidrocloreuro de 1-[6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-4-{{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]cicloesil}amino}-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona;
- diidrocloreuro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-4-{{*trans*-4-[(dimetilamino)metil]cicloesil}amino}-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona;
- 30 triidrocloreuro de (S)-1-(4-{{6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il}amino}-6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona;
- triidrocloreuro de (S)-1-(4-{{6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il}amino}-6-(3-cloro-5-fluoro-4-idrossifenil)-1,5-naftiridin-3-il)]propan-1-ona;
- diidrocloreuro de 1-[6-(3,5-dicloro-4-idrossifenil)-4-{{4-[(R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}cicloesil}amino)-1,5-naftiridin-3-il]etanona;

dihidrocloruro de (S)-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona;

dihidrocloruro de (6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-4-((4-[(dimetilamino)metil(ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona;

5 dihidrocloruro de (6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona;

(S)-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)(ciclobutil)metanona;

10 trihidrocloruro de (R)-1-(4-((6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)propan-1-ona;

trihidrocloruro de (R)-1-(4-[[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il]amino]-6-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,5-naftiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona;

dihidrocloruro de 1-[6-(3,5-dicloro-5-4-hidroxifenil)-4-((trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona;

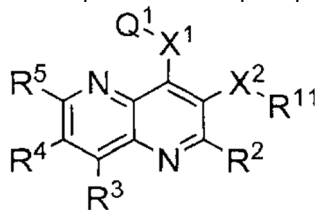
15 dihidrocloruro de 1-[6-cloro-4-((trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil)amino)-1,5-naftiridin-3-il]-2-metilpropan-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

20 14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para el uso en el tratamiento o la prevención de cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga urinaria, linfoma y cáncer uterino.

15. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):

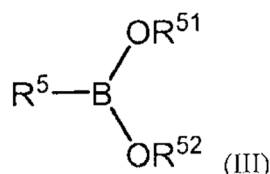


25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de A<sup>3</sup>; y Q<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A<sup>3</sup> son los grupos que se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; que comprende:

30 hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que Q<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los grupos que se definen anteriormente, con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores para proteger -NH- y/o -NH<sub>2</sub>, hidroxilo o carboxilo, y X<sup>11</sup> es un átomo de halógeno; con un compuesto representado por la fórmula (III):

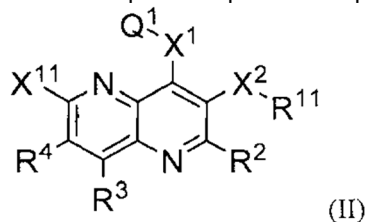


5 en la que  $\text{R}^5$  es como se define anteriormente con la condición de que el grupo de  $\text{R}^5$  pueda tener uno o más grupos protectores; y  $\text{R}^{51}$  y  $\text{R}^{52}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o  $\text{R}^{51}$  y  $\text{R}^{52}$  junto con el átomo de boro al que están unidos forman un éster de ácido borónico cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; y en donde el grupo protector para proteger  $-\text{NH}-$  y/o  $-\text{NH}_2$  se selecciona del grupo que consiste en alquil( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, (alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )metilo y (fenil)alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );

10 el grupo protector para proteger hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en alquil( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, (alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )metilo, (fenil)alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), tri(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )sililo, di(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )fenilsililo, (alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )difenilsililo y trifenilsililo; y

el grupo protector para proteger el grupo carboxi se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , (fenil)alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), (alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) (p. ej. benciloximetilo), para formar el éster correspondiente.

15 16. Un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde  $\text{Q}^1$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son los grupos que se definen en una de las reivindicaciones 1 a 10 con la condición de que los grupos puedan tener uno o más grupos protectores para proteger  $-\text{NH}-$  y/o  $-\text{NH}_2$ , hidroxilo o carboxi, y  $\text{X}^{11}$  es un átomo de halógeno;

20 en donde el grupo protector para proteger  $-\text{NH}-$  y/o  $-\text{NH}_2$  se selecciona del grupo que consiste en alquil( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, (alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )metilo y (fenil)alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );

25 el grupo protector para proteger hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en alquil( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )carbonilo, (alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )metilo, (fenil)alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), tri(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )sililo, di(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )fenilsililo, (alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )difenilsililo y trifenilsililo; y

el grupo protector para proteger el grupo carboxi se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , (fenil)alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), (alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y fenil(alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) (p. ej. benciloximetilo), para formar el éster correspondiente.

Figura 1

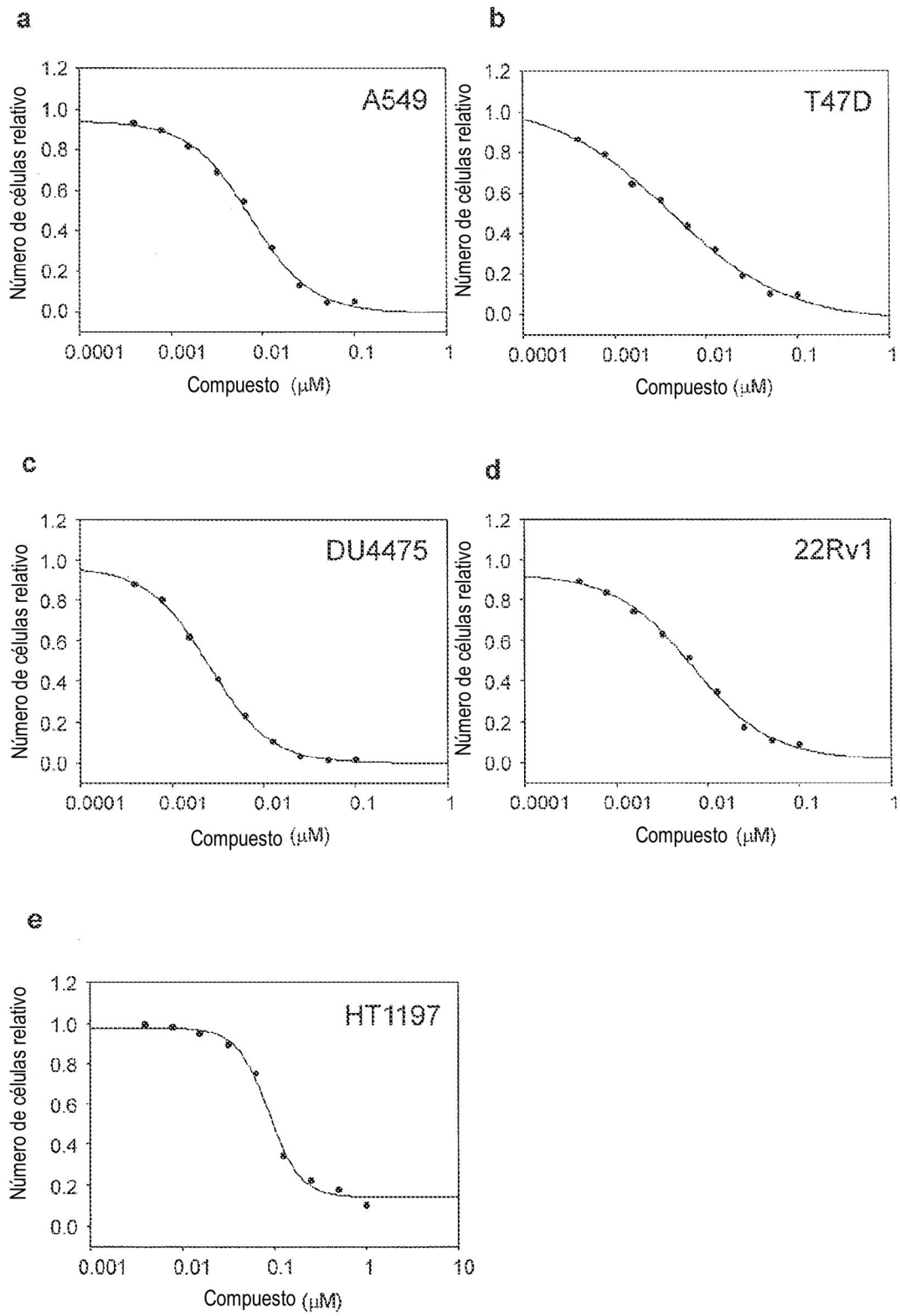


Figura 2-1

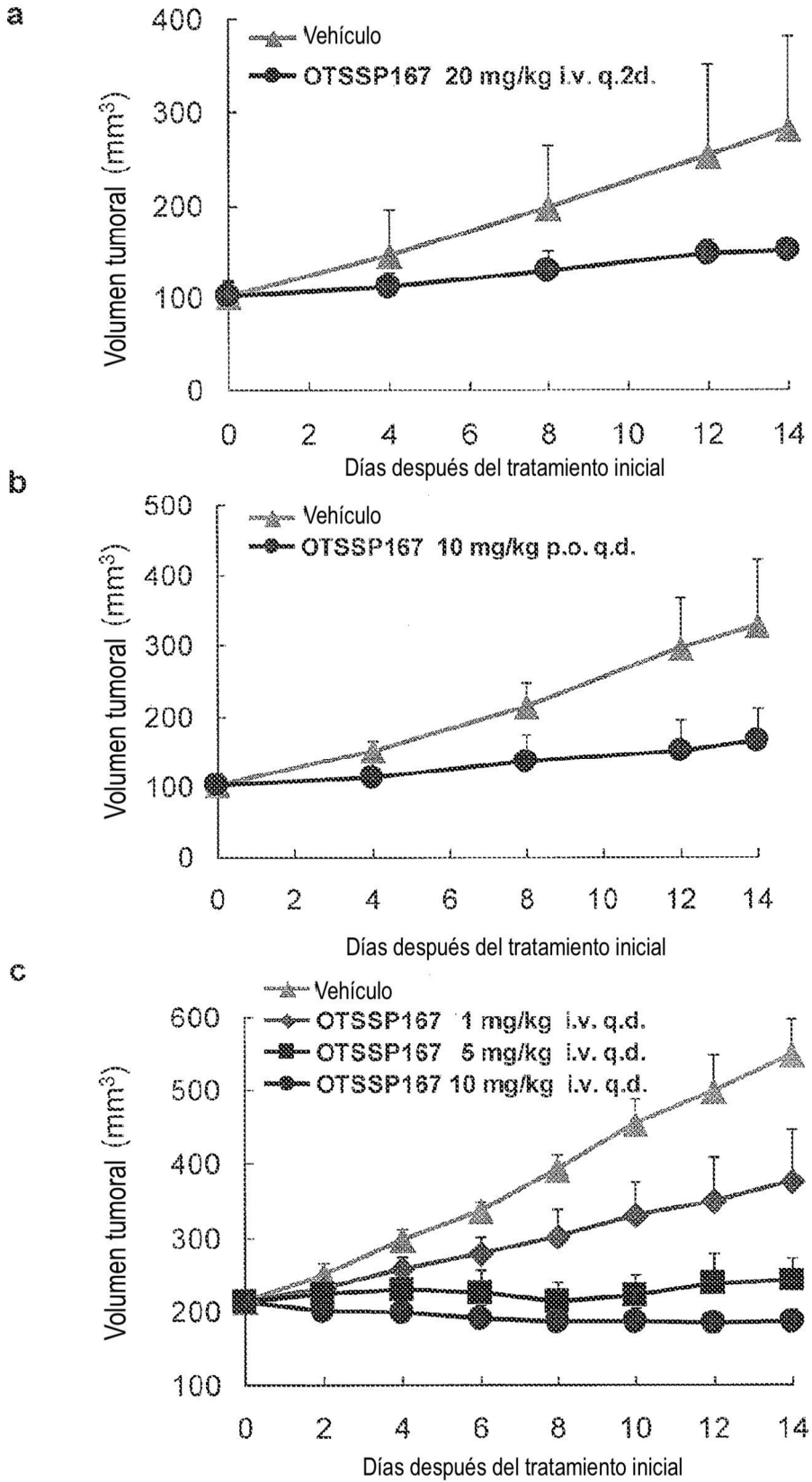


Figura 2-2

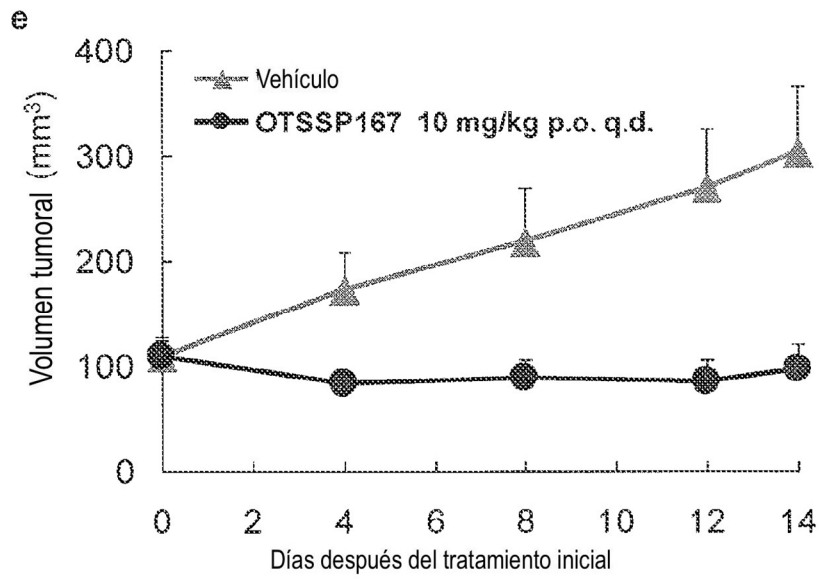
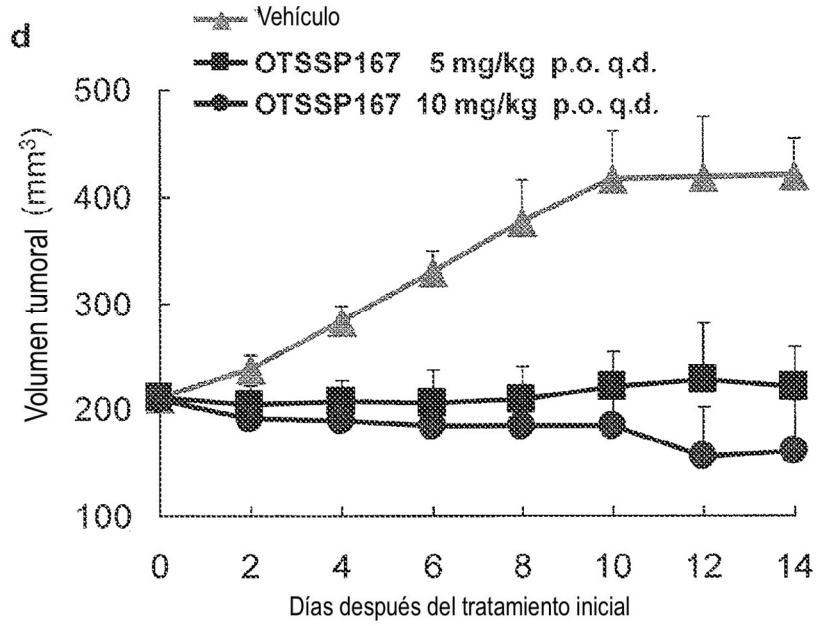


Figura 2-3

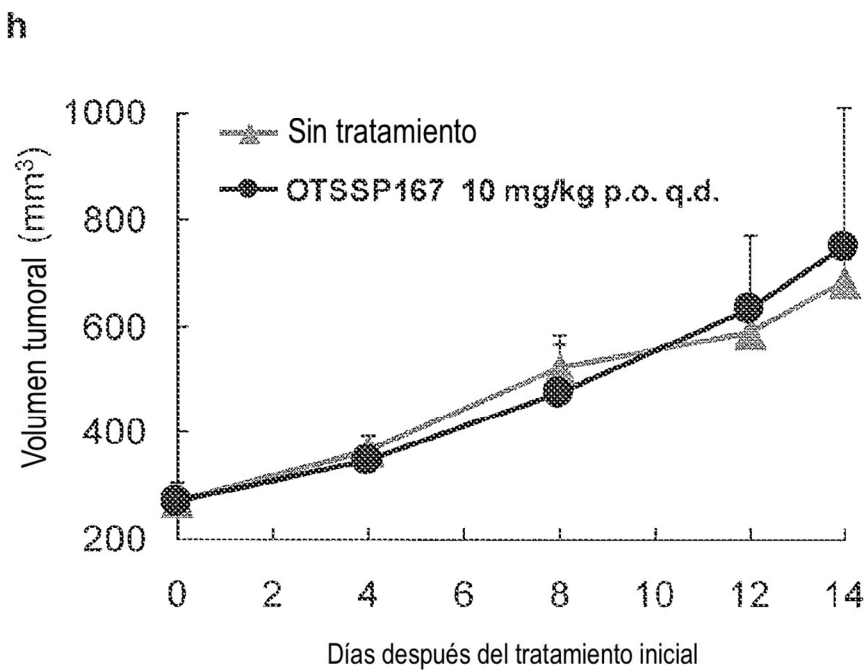
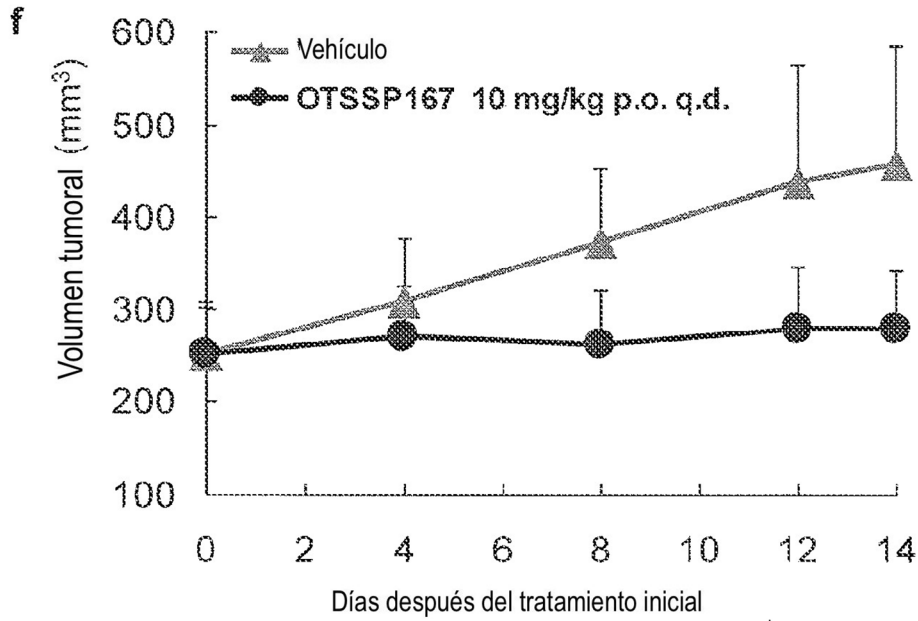




Figura 3-1

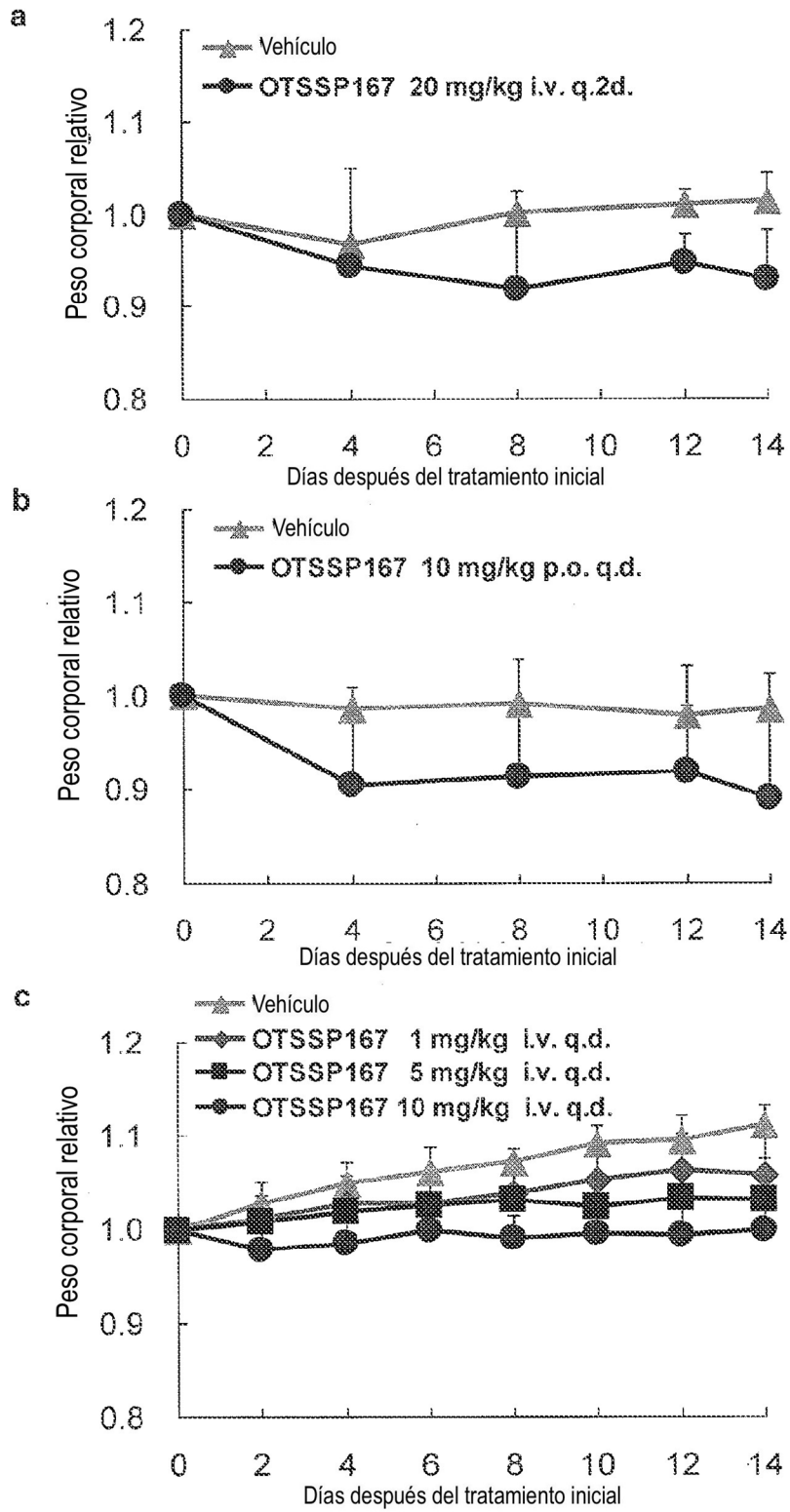


Figura 3-2

